

TRACTATENBLAD

VAN HET

KONINKRIJK DER NEDERLANDEN

JAARGANG 1978 Nr. 85

A. TITEL

*Europese Overeenkomst inzake de uitwisseling van reagentia
voor weefseltypering, met Protocol;
Straatsburg, 17 september 1974*

B. TEKST

De tekst van de Overeenkomst, met Protocol, is geplaatst in *Trb.* 1977, 153.

De Overeenkomst is in overeenstemming met artikel 1 van het op 24 juni 1976 te Straatsburg tot stand gekomen, in rubriek J hieronder genoemde, Aanvullend Protocol bij de Overeenkomst nog ondertekend voor:

de Europese Economische Gemeenschap 22 november 1977

Bij een door de Secretaris-Generaal van de Raad van Europa op 7 april 1978 opgesteld Proces-verbaal is het bij de Overeenkomst behorende Protocol op de voet van artikel 4 van de Overeenkomst gewijzigd.

De Engelse en de Franse tekst van het gewijzigde Protocol luiden als volgt:

**Protocol to the European Agreement on the Exchange of
Tissue-Typing Reagents, and Annex**

GENERAL PROVISIONS

1. Specificity

A. Tissue-typing reagents to be used in cytotoxic techniques on lymphocytes

These reagents must, when used according to the technique recommended by the producer, react with all lymphocytes known to contain the antigen(s) corresponding to the specificity (specificities) mentioned on the label. They must not react with any cell known not to contain this antigen (these antigens).

When these reagents are used according to the technique recommended by the producer there must be no evidence of any interfering serological phenomena such as:

- a. prozone effect;
- b. anticomplementarity.

B. Tissue-typing reagents for use in a complement fixation technique on platelets

These reagents must, when used according to the technique recommended by the producer, give complement fixation with all platelets known to contain the antigen(s) corresponding to the specificity (specificities) mentioned on the label. They must not give complement fixation with any platelets known not to contain this antigen (these antigens).

When these reagents are used according to the technique recommended by the producer there must be no evidence of any interfering serological phenomena such as:

- a. prozone effect;
- b. anticomplementarity.

2. Potency

A. Tissue-typing reagents to be used in cytotoxic techniques on lymphocytes

The titre of such a reagent is determined by making successive twofold dilutions of the reagent under study in inactivated AB serum from a donor negative for the antigen(s) corresponding to the antibody (antibodies) in the reagent who should also not have been immunised against tissue antigens by transfusion, pregnancy or other means. Each dilution is then tested with lymphocytes known to con-

**Protocole à l'Accord européen sur l'échange de réactifs pour la
détermination des groupes tissulaires, et Annexe**

DISPOSITIONS GENERALES

1. Spécificité

A. Réactifs de groupage tissulaire à utiliser dans les techniques de cytotoxicité sur lymphocytes

Ces réactifs doivent, quand ils sont utilisés selon la technique recommandée par le producteur, réagir avec tous les lymphocytes dont on sait qu'ils contiennent le ou les antigènes correspondant à la ou aux spécificités mentionnées sur l'étiquette. Ils ne doivent réagir avec aucune cellule dont on sait qu'elle ne contient pas cet antigène (ou ces antigènes).

Quand ces réactifs sont utilisés selon la technique recommandée par le producteur, il ne doit apparaître aucun phénomène sérologique gênant comme:

- a. un effet de prozone,
- b. une anticomplémentarité.

B. Réactifs de groupage tissulaire à utiliser dans une technique de fixation du complément sur plaquettes

Ces réactifs doivent, quand ils sont utilisés selon la technique recommandée par le producteur, donner une fixation du complément avec toutes les plaquettes dont on sait qu'elles contiennent le ou les antigènes correspondant à la ou aux spécificités mentionnées sur l'étiquette. Ils ne doivent pas donner de fixation du complément avec des plaquettes dont on sait qu'elles ne contiennent pas cet antigène (ou ces antigènes).

Quand ces réactifs sont utilisés selon la technique recommandée par le producteur, il ne doit apparaître aucun phénomène sérologique gênant comme:

- a. un effet de prozone,
- b. une anticomplémentarité.

2. Activité

A. Réactifs de groupage tissulaire utilisés dans les techniques de cytotoxicité sur lymphocytes

On détermine le titre d'un tel réactif en procédant à de doubles dilutions successives du réactif étudié dans du sérum AB inactive provenant d'un donneur négatif pour l'antigène (ou les antigènes) correspondant à l'anticorps (ou aux anticorps) contenu(s) dans le réactif. En outre, le donneur ne doit pas avoir été immunisé contre les antigènes tissulaires, à la suite de transfusion, grossesse, etc.

tain the corresponding antigen(s) in the reagent, using the technique recommended by the producer. The titre is the reciprocal of the figure representing the highest serum dilution in which a significantly positive reaction occurs, the dilution being calculated without the inclusion of the volume of the corpuscular suspension or any other additive in the total volume.

B. Tissue-typing reagents for use in a complement fixation technique on platelets

The titre of such a reagent is determined by making successive twofold dilutions of the reagent under study in a solution containing inactivated AB serum in Veronal ® buffer with a volume fraction of 0.01. Each serum is then tested with platelets known to contain the antigen homologous to the antibodies in the reagent, using the technique recommended by the producer. The titre is the reciprocal of the figure representing the highest serum dilution in which a significantly positive reaction occurs, the dilution being calculated without the inclusion of the volume of the corpuscular suspension or any other additive in the total volume.

Further provisions, for tissue-typing reagents to be used in cytotoxic techniques on lymphocytes as well as for reagents to be used in a complement fixation technique on platelets:

3. Preservation

Tissue-typing reagents may be preserved in the liquid or in the dried state. Liquid reagents shall be kept at a temperature not above -70°C , dried reagents at a temperature not above $+4^{\circ}\text{C}$.

Thawing and refreezing of the reagents during the period of storage must be avoided as much as possible.

Dried reagents shall be kept in an atmosphere of inert gas or in vacuo in the container in which they were dried and which shall be closed so as to exclude moisture. A dried reagent must not lose more than 0.5% of its weight when tested by further drying over phosphorous pentoxide at a pressure not exceeding 0.02 mm of mercury for 24 hours.

Reagents shall be prepared with aseptic precautions and shall be free from bacterial contamination. In order to prevent bacterial growth the producer may decide that an antiseptic and/or antibiotic shall be added to the reagent. In such cases the reagent must still fulfil the requirements for specificity and potency in the presence of the added substance.

Chaque dilution est alors testée avec des lymphocytes connus pour contenir l'antigène (ou les antigènes) correspondant(s) dans le réactif, selon la technique recommandée par le producteur. Le titre est la réciproque du chiffre représentant la plus forte dilution de sérum où une réaction nettement positive soit observée, la dilution étant calculée compte non tenu du volume de la suspension cellulaire ou de tout autre additif contenu dans le volume total.

B. Réactifs de groupage tissulaire à utiliser dans une technique de fixation du complément sur plaquettes

On détermine le titre d'un tel réactif en procédant à de doubles dilutions successives du réactif étudié dans une solution contenant du sérum AB inactivé dans tampon de Véronal [®] d'une fraction de volume à 0,01. Chaque sérum est ensuite testé avec des plaquettes connues pour contenir les antigènes homologues aux anticorps contenus dans le réactif, selon la technique recommandée par le producteur. Le titre est la réciproque du chiffre représentant la plus forte dilution de sérum où une réaction nettement positive est encore observée, la dilution étant calculée compte non tenu du volume de la suspension cellulaire ou de tout autre additif contenu dans le volume total.

Autres dispositions, pour les réactifs de groupage tissulaire à utiliser dans les techniques de cytotoxicité sur lymphocytes et pour les réactifs à utiliser dans les techniques de fixation du complément sur plaquettes:

3. Conservation

Les réactifs de groupage tissulaire peuvent être conservés à l'état liquide ou sous forme déshydratée. Les réactifs liquides doivent être conservés à une température ne dépassant pas -70°C et les réactifs déshydratés à une température ne dépassant pas $+4^{\circ}\text{C}$.

Il faut éviter autant que possible de décongeler et de recongeler les réactifs pendant la période de stockage.

Les réactifs déshydratés doivent être conservés dans une atmosphère de gaz inerte ou sous vide dans le récipient où ils ont été déshydratés et qui doit être fermé de façon à éviter toute pénétration d'humidité. Un réactif déshydraté ne doit pas perdre plus de 0,5% de son poids quand on le teste en accentuant sa déshydratation au moyen de l'anhydride phosphoreux à une pression ne dépassant pas 0,02 mm de mercure pendant 24 heures.

Les réactifs doivent être préparés avec les précautions d'asepsie nécessaires et doivent être exempts de toute contamination bactériologique. Afin d'éviter l'apparition de bactéries, le producteur peut prescrire l'addition d'un antiseptique et/ou d'un antibiotique au réactif. Dans ces cas-là, le réactif doit continuer à remplir les conditions de spécificité et d'activité en présence de la substance ajoutée.

The above also applies to any other additives such as anticoagulants. Reagents, after thawing or after reconstitution, should be transparent and should not contain any sediment, gel or visible particles.

4. Stability and expiry date

Each reagent, when kept under the appropriate conditions of storage, should retain the requisite properties for at least one year.

The expiry date of a reagent in the liquid state as given on the label shall be not more than one year from the date of the last satisfactory potency test. The expiry date can be extended for further periods of one year by repetition of potency tests.

The expiry date of reagents in the dried form as given on the label shall be in accordance with evidence obtained from experiments on stability.

5. Dispensing and volume

Tissue-typing reagents shall be dispensed in such a way and in such volumes that the reagent in one container is sufficient for the performance of tests with positive and negative control corpuscles in addition to the performance of tests with the unknown corpuscles.

The volume in one container shall be such that the contents can, if necessary, be used for the performance of the appropriate tests for potency as described in this Protocol.

6. Records and samples

Written records shall be kept by the producing laboratory of all steps in the production and control of tissue-typing reagents. Adequate samples of all reagents issued shall be retained by the laboratory, until it can be reasonably assumed that the batch is no longer in use.

7. Shipment

Frozen reagents must be shipped in such fashion that they remain frozen until arrival. Care must be taken to protect reagents against inactivation by the entry of CO₂. Dried reagents may be shipped at ambient temperatures.

8. Labels, leaflets and certificates

Two labels, one printed in English and one in French, in black on white paper, shall be affixed to each final container and shall contain the following information:

- a. name and address of producer;

Il en va de même pour tout autre additif, par exemple les anti-coagulants. Les réactifs, après décongélation ou reconstitution, doivent être transparents et ne doivent contenir ni résidu, ni traces de coagulation, ni particules visibles.

4. Stabilité et date de péremption

Tout réactif conservé dans les conditions de stockage appropriées, doit garder les propriétés requises pendant un an au moins.

La date de péremption d'un réactif à l'état liquide qui est portée sur l'étiquette ne doit pas être postérieure de plus d'un an à la date du dernier test d'activité satisfaisant. La durée de validité peut être prolongée par périodes d'un an si l'on renouvelle les tests d'activité.

La date de péremption des réactifs sous forme déshydratée qui est portée sur l'étiquette doit être conforme aux conclusions tirées des expériences de stabilité.

5. Préparation et volume par échantillon

Les réactifs de groupage tissulaire seront préparés et répartis de telle façon que les réactifs contenus dans un récipient permettent d'effectuer, outre les tests avec les cellules inconnues, des tests avec des cellules de contrôle positif et négatif.

Le volume contenu dans un récipient sera tel que, le cas échéant, on pourra l'employer pour effectuer les tests d'activité appropriés décrits dans le présent Protocole.

6. Consignation des résultats et échantillons

Le laboratoire producteur doit consigner par écrit toutes les opérations relatives à la production et au contrôle des réactifs de groupage tissulaire. Il doit conserver des échantillons appropriés de tous les réactifs qu'il a produits jusqu'à ce que l'on puisse raisonnablement supposer que le lot n'est plus utilisé.

7. Expédition

Les réactifs congelés doivent être expédiés de façon à rester congelés jusqu'à leur arrivée. Il faut prendre les précautions nécessaires en vue d'éviter que les réactifs ne soient inactivés par la pénétration de CO₂. Les réactifs déshydratés peuvent être expédiés aux températures ambiantes.

8. Etiquettes, notices et certificats

Deux étiquettes, imprimées l'une en anglais et l'autre en français en noir sur papier blanc, seront fixées sur chaque récipient définitif; elles contiendront les renseignements suivants:

- a. le nom et l'adresse du producteur;

- b. name of the reagent as it appears in the heading of the relevant specification;
- c. name and amount of antiseptic and/or antibiotic, if present, or indication of absence;
- d. the volume or, where the reagent is dried, the volume and composition of the fluid needed for reconstitution;
- e. expiry date;
- f. batch number;
- g. conditions of storage;
- h. results of the test for HB-Ag.

Moreover, these labels or the labels of the carton enclosing several final containers, or the leaflet accompanying the containers, shall contain the following information:

- a. full name and address of producer;
- b. name of the reagent as it appears in the heading of the relevant specification;
- c. the volume or, where the reagent is dried, the volume and composition of the fluid needed for reconstitution;
- d. date of last potency test;
- e. expiry date (if any);
- f. batch number;
- g. adequate description of the method of use recommended by the producer;
- h. conditions of storage of unopened ampoules and precautions to be taken after opening;
- i. exact composition, including antiseptic and/or antibiotic if any;
- j. statement whether the product contains or does not contain material of human origin.

Each consignment shall be accompanied by a certificate as provided in Article 4 of the Agreement and the Annex to the present Protocol. Examples of label and leaflet are attached to the present Protocol.

SPECIFIC PROVISIONS *)

*) To be completed under Article 4, paragraph 4 of the European Agreement on the Exchange of Tissue-Typing Reagents.

- b. le nom du réactif tel qu'il figure dans le titre de la spécification en question;
- c. le nom et la quantité d'antiseptique et/ou d'antibiotique ou la mention de l'absence de ces substances;
- d. la dose ou, si le réactif est déshydraté, la dose et la composition du liquide nécessaire à sa reconstitution;
- e. la date de péremption;
- f. le numéro du lot;
- g. les conditions l'emmagasiner;
- h. les résultats de l'épreuve HB-Ag.

En outre, ces étiquettes ou les étiquettes apposées sur le carton contenant plusieurs récipients définitifs, ou la notice accompagnant les récipients, contiendront les renseignements suivants:

- a. le nom et l'adresse complets du producteur;
- b. le nom du réactif tel qu'il figure dans le titre de la spécification en question;
- c. la dose ou, si le réactif est déshydraté, la dose et la composition du liquide nécessaire à sa reconstitution;
- d. la date du dernier test d'activité;
- e. la date de péremption (le cas échéant);
- f. le numéro du lot;
- g. une description appropriée du mode d'emploi recommandé par le producteur;
- h. les conditions de stockage des ampoules non ouvertes et les précautions à prendre après leur ouverture;
- i. la composition exacte, y compris le cas échéant, les antiseptiques et/ou les antibiotiques;
- j. la mention du fait que le produit contient ou ne contient pas des matériaux d'origine humaine.

Chaque envoi doit être accompagné d'un certificat conformément aux dispositions de l'article 4 de l'Accord et de l'Annexe au présent Protocole. Des exemples d'étiquette et de notice sont joints au présent Protocole.

DISPOSITIONS PARTICULIERES *)

*) À compléter selon l'article 4, paragraphe 4, de l'Accord européen sur l'échange de réactifs pour la détermination des groupes tissulaires.

Exemple d'étiquette
Example of label

CONSEIL DE L'EUROPE
COUNCIL OF EUROPE

*Accord européen sur l'échange de réactifs pour la détermination
des groupes tissulaires*

European Agreement on the Exchange of Tissue-Typing Reagents

1. Nom et adresse du producteur	1. Name and address of the producer
2. Réactif pour groupage tissulaire anti HL-A	2. Tissue-typing reagent anti HL-A
3. 1 ml ou Reconstituer avec 1 ml d'eau distillée	3. 1 ml or To be reconstituted with 1 ml of distilled water
4. Date du dernier contrôle d'activité	4. Date of last potency test
5. Date de péremption	5. Expiry date
6. Numéro du lot	6. Batch number
7. Technique à utiliser: lymphocyto-toxicité NIH	7. Technique to be used: NIH Lymphocytotoxicity
8. A conserver à - . . (temp., etc.)	8. To be stored at - . . (temp. etc.)
9. Composition	9. Composition
10. Le réactif contient du sérum humain	10. The reagent contains human serum

Cette étiquette sera placée sur le colis renfermant plusieurs récipients définitifs.

This label must be attached to a container enclosing several final containers.

Exemple de notice
Example of leaflet

CONSEIL DE L'EUROPE
COUNCIL OF EUROPE

*Accord européen sur l'échange de réactifs pour la détermination
des groupes tissulaires*

European Agreement on the Exchange of Tissue-Typing Reagents

- | | |
|--|---|
| 1. Laboratoire national de référence de groupage tissulaire,
1 Main Street, Metropolis,
Westland | 1. National Tissue-Typing Reference Laboratory,
1 Main Street, Metropolis,
Westland |
| 2. Réactif pour groupage tissulaire anti HL-A I | 2. Tissue-typing reagent anti HL-A I |
| 3. NaNa solution de 1 gramme par litre a été ajouté | 3. NaNa solution of 1 g/l is added |
| 4. 1 ml
ou Reconstituer avec 1 ml d'eau distillée | 4. 1 ml
or To be reconstituted with 1 ml of distilled water |
| 5. Date de péremption le 5 décembre 1975 | 5. Expiry date 5 December 1975 |
| 6. Numéro du lot no 7257 | 6. Batch number No. 7257 |
| 7. A conserver à — 70° C | 7. To be stored at — 70° C |
| 8. Résultat du test pour dépister le HB-Ag: négatif | 8. Result of the test for HB-Ag: negative |

Cette notice sera fixée sur chaque récipient définitif.
This leaflet must be affixed to each final container.

Annexe au Protocole
Annex to the Protocol

CONSEIL DE L'EUROPE
COUNCIL OF EUROPE

*Accord européen sur l'échange de réactifs pour la détermination
des groupes tissulaires*

European Agreement on the Exchange of Tissue-Typing Reagents

Certificat

(Article 4)

Certificate

A NE PAS DETACHER DE L'ENVOI
NOT TO BE SEPARATED FROM THE SHIPMENT

..... 19..

.....	(lieu)	(date)
.....	(place)	(date)

Nombre de colis Le soussigné déclare que l'envoi spécifié en marge

Number of packages The undersigned certifies that the shipment specified

..... in the margin

..... préparé sous la responsabilité de

..... prepared under the responsibility of

Désignation
Marked

..... organisme visé à l'article 6 de l'Accord, est conforme

..... one of the bodies referred to in Article 6 of the

N° des lots aux spécifications du Protocole à l'Accord et qu'il

Batch No. Agreement, is in conformity with the specifications

..... peut être délivré immédiatement au destinataire (nom

..... of the Protocol to the Agreement and can be delivered

..... et lieu)

..... immédiatement to the consignee (name and place)

.....

.....	(cachet)	(signature)	(titre)
.....	(stamp)	(signature)	(title)

C. VERTALING

Zie *Trb.* 1977, 153.

De vertaling in het Nederlands van het bij het Proces-verbaal van de Secretaris-Generaal van de Raad van Europa van 7 april 1978 tot stand gekomen gewijzigde Protocol luidt als volgt:

Protocol bij de Overeenkomst Algemene Bepalingen

1. Specificiteit

A. Reagentia voor weefseltypering te gebruiken bij cytotoxische technieken op lymphocyten

Deze reagentia moeten, wanneer zij worden gebruikt volgens de door de producent aanbevolen techniek, reageren met alle lymphocyten waarvan men weet dat ze het antigeen (de antigenen) bevatten, overeenkomende met de specificiteit(en) vermeld op het etiket. Ze mogen niet reageren met cellen waarvan men weet dat ze dit antigeen (deze antigenen) niet bevatten.

Wanneer deze reagentia worden gebruikt volgens de door de producent aanbevolen techniek mogen er geen storende serologische verschijnselen voorkomen als:

- a. prozone effect;
- b. anticomplementariteit.

B. Reagentia voor weefseltypering voor gebruik bij een complement-fixatietechniek op bloedplaatjes

Deze reagentia moeten, wanneer zij worden gebruikt volgens de door de producent aanbevolen techniek, complementfixatie geven met alle bloedplaatjes waarvan men weet dat ze het antigeen (de antigenen) bevatten, overeenkomende met de specificiteit(en) vermeld op het etiket. Zij mogen geen complementfixatie geven met bloedplaatjes waarvan men weet dat ze dit antigeen (deze antigenen) niet bevatten.

Wanneer deze reagentia worden gebruikt volgens de door de producent aanbevolen techniek mogen er geen storende serologische verschijnselen voorkomen als:

- a. prozone effect;
- b. anticomplementariteit.

2. Sterkte

A. Reagentia voor weefseltypering te gebruiken bij cytotoxische technieken op lymphocyten

De titer van het reagens wordt bepaald door opeenvolgende twee-

voudige oplossingen te maken van het reagens dat wordt bestudeerd in een niet-actief AB-serum van een donor die negatief is voor het antigeen (de antigenen), overeenkomende met de antistof(fen) in het reagens, en die ook niet geïmmuniseerd mag zijn tegen weefsel-antigenen als gevolg van transfusie, zwangerschap of door andere middelen. Elke oplossing wordt dan onderzocht met lymphocyten waarvan men weet dat ze het (de) overeenkomende antigeen (antigenen) bevatten in het reagens, waarbij de door de producent aanbevolen techniek wordt toegepast. De titer is het omgekeerde van het getal dat de hoogste serumoplossing aangeeft, waarin een duidelijke positieve reactie voorkomt; hierbij wordt de oplossing berekend zonder rekening te houden met het volume van de cellulaire suspensie of enige andere toevoeging aan het totale volume.

B. Reagentia voor weefseltypering voor gebruik bij een complement-fixatietechniek op bloedplaatjes

De titer van het reagens wordt bepaald door opeenvolgende tweevoudige oplossingen te maken van het reagens dat wordt bestudeerd in een oplossing die niet-actief AB-serum in een Veronal-buffer bevat in een verhouding 1 op 100. Elk serum wordt dan onderzocht met plaatjes waarvan men weet dat ze het antigeen bevatten dat homoloog is met de antistoffen in het reagens, waarbij de door de producent aanbevolen techniek wordt toegepast. De titer is het omgekeerde van het getal dat de hoogste serumoplossing aangeeft, waarin een duidelijke positieve reactie voorkomt; hierbij wordt de oplossing berekend zonder rekening te houden met het volume van de cellulaire suspensie of enige andere toevoeging aan het totale volume.

Overige bepalingen betreffende reagentia voor weefseltypering, te gebruiken zowel bij cytotoxische technieken op lymphocyten als bij reagentia te gebruiken bij een complement-fixatietechniek op plaatjes:

3. Wijze van bewaren

Reagentia voor weefseltypering kunnen worden bewaard in vloeibare of droge vorm. Vloeibare reagentia moeten worden bewaard bij een temperatuur die niet boven -70°C komt, gedroogde reagentia bij een temperatuur die niet boven $+4^{\circ}\text{C}$ komt.

Het ontdooien en opnieuw invriezen van de reagentia gedurende de periode van opslag moet zoveel mogelijk worden vermeden.

Gedroogde reagentia moeten worden bewaard in een atmosfeer van edelgassen of in vacuo in de container waarin ze werden gedroogd en die moet worden gesloten ten einde vocht buiten te sluiten. Een gedroogd reagens mag niet meer dan 0,5% van zijn gewicht verliezen wanneer het onderzocht wordt door verder drogen boven fosforpentoxide, onder een kwikdruk die niet meer bedraagt dan 0,02 mm gedurende 24 uur.

De reagentia moeten worden bereid met de nodige aseptische voorzorgsmaatregelen en moeten vrij zijn van bacteriologische besmetting. Ten einde bacteriologische groei te voorkomen kan de producent bepalen dat aan het reagens een antisepticum en/of antibioticum toegevoegd dient te worden. In dergelijke gevallen moet het reagens blijven voldoen aan de vereisten voor specificiteit en sterkte bij aanwezigheid van de toegevoegde stof.

Het bovengenoemde is ook van toepassing op alle andere additieven zoals antistollingsmiddelen. De reagentia moeten, na ontdooiing of reconstructie, doorzichtig zijn en mogen geen bezinskel, gel of zichtbare deeltjes bevatten.

4. Stabiliteit en vervaldatum

Elk reagens moet, wanneer het onder de juiste omstandigheden is opgeslagen, de vereiste eigenschappen gedurende tenminste één jaar behouden.

De vervaldatum van een reagens in vloeibare staat, zoals aangegeven op het etiket, mag niet meer dan één jaar liggen na de datum van de laatste sterktest met bevredigend resultaat. De vervaldatum kan telkens voor een periode van een jaar worden verlengd door herhaling van de sterktest.

De vervaldatum van de reagentia in gedroogde vorm, zoals aangegeven op het etiket, moet zijn overeenkomstig de gegevens, verstrekt door experimenten met betrekking tot de stabiliteit.

5. Bereiding en volume

Reagentia voor weefseltypering moeten zodanig en in zulke hoeveelheden worden bereid dat de hoeveelheid reagens in elke container voldoende is voor het doen van proeven met onbekende cellen, alsmede voor het doen van proeven met positieve en negatieve controlecellen.

De inhoud van een container moet zodanig zijn dat deze, indien nodig, kan worden gebruikt voor het uitvoeren van de sterktesten als in dit Protocol omschreven.

6. Bewaring van de resultaten en monsters

Het producerend laboratorium dient aantekening te houden van alle handelingen verricht in de productie en controle van reagentia voor weefseltypering. Het laboratorium dient voldoende monsters van alle afgegeven reagentia aan te houden tot redelijkerwijs kan worden aangenomen dat de desbetreffende partij niet langer wordt gebruikt.

7. Verzending

Bevroren reagentia moeten worden verzonden op een dergelijke wijze dat ze in bevroren toestand blijven totdat ze zijn aangekomen.

Er dient gezorgd te worden voor de bescherming van reagentia tegen neutralisatie door toetreding van CO_2 . Gedroogde reagentia kunnen worden verzonden bij omgevingstemperatuur.

8. Etiketten, bijsluiters en verklaringen

Twee etiketten, een gedrukt in het Engels en een in het Frans, in zwarte letters op wit papier, moeten worden bevestigd op iedere eind-container en moeten de volgende gegevens bevatten:

- a. naam en adres van de producent;
- b. naam van het reagens zoals die voorkomt in het opschrift van de desbetreffende specificatie;
- c. naam en hoeveelheid van het eventueel aanwezige antisepticum en/of antibioticum of een aanduiding van de afwezigheid daarvan;
- d. de hoeveelheid of, wanneer het reagens gedroogd is, de hoeveelheid en de samenstelling van de vloeistof nodig voor reconstructie;
- e. vervaldatum;
- f. nummer van de partij;
- g. wijze van bewaring;
- h. resultaten van de HB-Ag proef.

Bovendien moeten deze etiketten of de etiketten van de verpakking die verscheidene eind-containers bevat, of de bijsluiter die bij de containers hoort, de volgende gegevens bevatten:

- a. de volledige naam en het volledige adres van de producent;
- b. naam van het reagens zoals die voorkomt in het opschrift van de desbetreffende specificatie;
- c. de hoeveelheid of, wanneer het reagens in gedroogde toestand is, de hoeveelheid en de samenstelling van de vloeistof nodig voor reconstructie;
- d. de datum van de laatste sterktetest;
- e. eventuele vervaldatum;
- f. nummer van de partij;
- g. een door de producent aanbevolen duidelijke gebruiksaanwijzing;
- h. de wijze van bewaring van ongeopende ampullen en de voorzorgsmaatregelen die moeten worden genomen na opening;
 - i. de juiste samenstelling met inbegrip van een eventueel toegevoegd antisepticum en/of antibioticum;
 - j. een verklaring waaruit blijkt of het produkt al of niet stoffen van menselijke oorsprong bevat.

Elke zending moet worden vergezeld van een certificaat zoals bepaald in artikel 4 van de Overeenkomst en de Bijlage bij dit Protocol. Een voorbeeld van het etiket en van de bijsluiters is aan dit Protocol gehecht.

BIJZONDERE BEPALINGEN ¹⁾

¹⁾ Te voltooien overeenkomstig het bepaalde in artikel 4, vierde lid, van de Europese Overeenkomst inzake de uitwisseling van reagentia voor weefseltypering.

Voorbeeld van een etiket

RAAD VAN EUROPA

Europese Overeenkomst inzake de uitwisseling van reagentia voor weefseltypering

1. Naam en adres van de producent
2. Reagens voor weefseltypering anti-HL-A
3. 1 ml.
of: Te reconstrueren met 1 ml gedistilleerd water
4. Datum van de laatste sterktetest
5. Vervaldatum
6. Nummer van de partij
7. Te gebruiken techniek: NIH-lymphocytotoxiciteit
8. Te bewaren bij – . . (temperatuur, enz.)
9. Samenstelling
10. Het reagens bevat menselijk serum.

Dit etiket moet worden bevestigd aan een pakket dat verscheidene eind-containers bevat.

Voorbeeld van een bijsluiter

RAAD VAN EUROPA

Europese Overeenkomst inzake de uitwisseling van reagentia voor weefseltypering

1. Nationaal referentie-laboratorium voor weefseltypering, 1 Main Street, Metropolis, Westland
2. Reagens voor weefseltypering anti-HL-A I

3. Een N_3Na oplossing van 1 g per liter is toegevoegd
4. 1 ml
of: Te reconstrueren met 1 ml gedistilleerd water
5. Vervaldatum 5 december 1975
6. Nummer van de partij nr. 7257
7. Te bewaren bij -70°C
8. Resultaat van de HB-Ag proef: negatief.

Deze bijsluiter dient te worden gevoegd bij iedere eind-container.

Bijlage bij het Protocol

RAAD VAN EUROPA

*Europese Overeenkomst inzake de uitwisseling
van reagentia voor weefseltypering*

Verklaring

(Artikel 4)

NIET VAN DE ZENDING VERWIJDEREN

	, 19..
	(plaats) (datum)
Aantal	Ondergetekende verklaart, dat de zending gespecifi-
pakketten	ceerd in de marge
.....	bereid onder verantwoordelijkheid van
Gemerkt	
.....	instelling als bedoeld in artikel 6 van de Overeen-
	komst, in overeenstemming is met de voorschriften
Nummer van	van het Protocol behorend bij de Overeenkomst en
de partij	dat deze zending onmiddellijk kan worden afgeleverd
.....	aan de geadresseerde (naam en plaats)
	
	(stempel) (ondertekening) (functie)

D. PARLEMENT

Bij brieven van 1 februari 1978 (Kamerstuk II 1977/78 – 14 929 (R 1086), nr. 1) is de Overeenkomst in overeenstemming met artikel 60, tweede lid, en op de voet van artikel 61, derde lid, van de Grondwet overgelegd aan de Eerste en de Tweede Kamer der Staten-Generaal en in overeenstemming met artikel 24, eerste lid, van het Statuut voor het Koninkrijk aan de Staten van de Nederlandse Antillen.

De toelichtende nota die de brieven vergezelde, is ondertekend door de Staatssecretaris van Volksgezondheid en Milieuhygiëne E. VEDER-SMIT, de Staatssecretaris van Buitenlandse Zaken D. F. VAN DER MEI en de Minister van Financiën F. H. J. J. ANDRIESSEN.

De goedkeuring door de Staten-Generaal is verleend op 13 maart 1978.

E. BEKRACHTIGING

Zie *Trb.* 1977, 153.

Behalve de aldaar genoemde hebben nog de volgende Staten in overeenstemming met artikel 7, tweede lid, van de Overeenkomst een akte van aanvaarding nedergelegd bij de Secretaris-Generaal van de Raad van Europa:

Luxemburg	12 april 1978
het Koninkrijk der Nederlanden	
(voor Nederland)	12 april 1978

G. INWERKINGTREDING

Zie *Trb.* 1977, 153.

De Europese Economische Gemeenschap is ingevolge artikel 1 van het op 24 juni 1976 te Straatsburg tot stand gekomen, in rubriek J hieronder genoemde, Aanvullend Protocol bij de Overeenkomst op 22 november 1977 Partij geworden bij de Overeenkomst.

Wat het Koninkrijk der Nederlanden betreft, zijn de bepalingen van de Overeenkomst voor Nederland in werking getreden op 13 mei 1978.

Het in rubriek B hierboven afgedrukte gewijzigde Protocol geldt van 7 april 1978 af.

J. GEGEVENS

Voor het op 5 mei 1949 te Londen totstandgekomen Statuut van de Raad van Europa zie ook *Trb.* 1978, 44.

Voor het op 18 juni 1976 te Straatsburg totstandgekomen Aanvullend Protocol bij de onderhavige Overeenkomst zie ook *Trb.* 1978, 86.

Uitgegeven de derde juli 1978.

De Minister van Buitenlandse Zaken,
C. A. VAN DER KLAUW.