

377D0715

18. 11. 77

Diario Oficial de las Comunidades Europeas

N° L 295/7

DECISIÓN DEL CONSEJO**de 28 de octubre de 1977****relativa a la conclusión del Acuerdo europeo sobre intercambios de reactivos para la determinación de los grupos de tejidos histológicos, así como del Protocolo Adicional a dicho Acuerdo****(77/715/CEE)**

EL CONSEJO DE LAS COMUNIDADES EUROPEAS,

DECIDE:

Visto el Tratado constitutivo de la Comunidad Económica Europea,

Vista la recomendación de la Comisión,

Considerando que el Acuerdo europeo sobre intercambio de reactivos para la determinación de los grupos de tejidos histológicos, elaborado a iniciativa del Consejo de Europa, dispone, en el apartado 1 de su artículo 5, que las partes contratantes adoptarán todas las medidas necesarias para eximir de todos los derechos a la importación a los reactivos para la determinación de los grupos de tejidos histológicos puestos a su disposición por las demás partes;

Considerando que cualquier excepción en la aplicación del arancel aduanero común, tanto si es autónoma como convencional, es competencia exclusiva de la Comunidad;

Considerando que la incorporación al citado Acuerdo de un Protocolo Adicional que permita a la Comunidad Económica Europea ser Parte Contratante de dicho Acuerdo, permite a ésta ejercer dicha competencia;

Considerando que es necesario, por tanto, celebrar este Acuerdo así como este Protocolo Adicional,

Artículo 1

Se aprobarán en nombre de la Comunidad, el Acuerdo europeo sobre el intercambio de reactivos para la determinación de los grupos de tejidos histológicos así como el Protocolo Adicional a dicho Acuerdo.

Los textos del Acuerdo y de su Protocolo Adicional figuran anexos a la presente Decisión.

Artículo 2

El Presidente del Consejo estará autorizado para designar a las personas habilitadas para firmar el Acuerdo y el Protocolo Adicional y para conferirles los poderes necesarios para representar a la Comunidad.

Hecho en Luxemburgo, el 28 de octubre de 1977.

Por el Consejo

El Presidente

G. SPITAEELS

ACUERDO EUROPEO SOBRE INTERCAMBIOS DE REACTIVOS PARA LA DETERMINACIÓN DE LOS GRUPOS DE TEJIDOS HISTÓLOGICOS

LOS ESTADOS SIGNATARIOS DEL PRESENTE ACUERDO, MIEMBROS DEL CONSEJO DE EUROPA,

Considerando que los reactivos para la determinación de los grupos de tejidos histológicos no están disponibles más que en cantidades limitadas;

Considerando que es altamente deseable que, en un espíritu de solidaridad europea, los Estados miembros se presten asistencia mutua con objeto de facilitarse estos reactivos si tienen necesidad de ellos;

Considerando que esta asistencia mutua no será posible más que si las propiedades y el uso de estos reactivos para la determinación de los grupos de tejidos histológicos están sujetos a normas establecidas de común acuerdo por los Estados miembros y si la importación de estos reactivos goza de los beneficios y de las exenciones necesarias,

ACUERDAN LO SIGUIENTE:

Artículo 1

1. A efectos de la aplicación del presente Acuerdo, los términos «reactivos para la determinación de los grupos de tejidos histológicos», designarán todos los reactivos para la determinación de los grupos de tejidos histológicos de origen humano, animal, vegetal u otro.

2. Las disposiciones contenidas en los artículos 2 a 6 del presente Acuerdo se aplicarán igualmente a las células de composición antigénica conocida, utilizadas para el estudio de dichos reactivos.

Artículo 2

Las Partes Contratantes se comprometerán, siempre que dispongan de reservas suficientes para sus propias necesidades, a poner estos reactivos para la determinación de los grupos de los tejidos histológicos, a disposición de las demás Partes que los necesiten, sin más remuneración que la necesaria para el reembolso de los gastos de su obtención, preparación y del transporte de estas sustancias, así como, si es necesario, de los gastos de su adquisición.

Artículo 3

Los reactivos para la determinación de los grupos de tejidos histológicos se pondrán a disposición de las demás Partes Contratantes en condiciones que no den lugar a ningún beneficio y siempre que se utilicen únicamente con fines médicos y científicos, es decir, no comerciales, y no podrán entregarse más que a los

laboratorios designados por los gobiernos interesados de conformidad con lo dispuesto en el artículo 6 del presente Acuerdo.

Artículo 4

1. Las Partes Contratantes garantizarán el cumplimiento de las disposiciones contenidas en el Protocolo al presente Acuerdo.

2. Las Partes Contratantes deberán también atenerse a las normas a las que se hayan adherido en materia de armonización internacional en este ámbito.

3. Cualquier envío de reactivos para la determinación de los grupos de tejidos histológicos irá acompañado de un certificado que acredite que ha sido elaborado de conformidad con lo dispuesto en el Protocolo. El certificado se redactará según el modelo que figura en el Anexo del Protocolo.

4. El Protocolo y su Anexo tendrán el carácter de un acuerdo administrativo y podrán ser modificados o completados por los gobiernos de las Partes Contratantes del presente Acuerdo.

Artículo 5

1. Las Partes Contratantes adoptarán todas las medidas necesarias para eximir de todos los derechos de importación a los reactivos para la determinación de los grupos de tejidos histológicos puestos a su disposición por las demás Partes.

2. Adoptarán también todas las medidas necesarias para garantizar, de la forma más directa, la rápida entrega de estas sustancias a los destinatarios que menciona el artículo 3 del presente Acuerdo.

Artículo 6

Las Partes Contratantes se comunicarán, por mediación del Secretario General del Consejo de Europa, la lista de los laboratorios nacionales y/o regionales habilitados para expedir el certificado previsto en el artículo 4 del presente Acuerdo y para distribuir los reactivos para la determinación de los grupos de tejidos histológicos importados.

Artículo 7

1. El presente Acuerdo quedará abierto a la firma de los Estados miembros del Consejo de Europa que podrán ser Partes Contratantes mediante:

- a) la ratificación o aceptación sin reservas, o
 - b) la ratificación o aceptación con reservas seguida de la ratificación o aceptación.
2. Los instrumentos de ratificación o de aceptación deberán presentarse al Secretario General del Consejo de Europa.

Artículo 8

1. El presente Acuerdo entrará en vigor el mes siguiente a la fecha en la que tres Estados miembros del Consejo pasen a ser Partes Contratantes del Acuerdo, de conformidad con lo dispuesto en el artículo 7.

2. El Acuerdo entrará en vigor, para cualquier Estado miembro que lo firme ulteriormente sin reserva de ratificación o de aceptación, o que lo ratifique o lo acepte, el mes siguiente a la fecha de la firma o de la presentación del instrumento de ratificación o de aceptación.

Artículo 9

1. A partir de la entrada en vigor del presente Acuerdo, el Comité de ministros del Consejo de Europa podrá invitar a cualquier Estado no miembro a adherirse a él.

2. La adhesión se efectuará mediante la presentación, ante el Secretario General del Consejo de Europa, de un instrumento de adhesión que surtirá efecto el mes siguiente a la fecha de presentación.

Artículo 10

1. Toda Parte Contratante podrá, en el momento de la firma o de la presentación de su instrumento de ratificación, de aceptación o de adhesión, designar el territorio o los territorios a los que se aplicará el presente Acuerdo.

2. Toda Parte Contratante podrá, en el momento de la presentación de su instrumento de ratificación, de aceptación o de adhesión, o en cualquier otro momento posterior, extender la aplicación del presente

Acuerdo, por medio de una declaración dirigida al Secretario General del Consejo de Europa, o cualquier otro territorio que se indique en la declaración sobre el cual tenga competencia en materia de relaciones internacionales.

3. Toda declaración presentada, en virtud de lo dispuesto en el apartado anterior, relativa a cualquier territorio designado en dicha declaración, podrá ser retirada en las condiciones previstas en el artículo 11 del presente Acuerdo.

Artículo 11

1. Toda Parte Contratante podrá denunciar, en lo que le concierne, el presente Acuerdo mediante una notificación dirigida al Secretario General del Consejo de Europa.

2. La denuncia surtirá efecto transcurridos seis meses a partir de la fecha en que el Secretario General reciba la notificación.

Artículo 12

El Secretario General del Consejo de Europa notificará a los Estados miembros del Consejo y a todo Estado que se haya adherido al presente Acuerdo:

- a) Toda firma sin reserva de ratificación o de aceptación;
- b) Toda firma con reserva de ratificación o de aceptación;
- c) La presentación de cualquier instrumento de ratificación, de aceptación o de adhesión;
- d) Toda fecha de entrada en vigor del presente Acuerdo, en aplicación de lo dispuesto en el artículo 8;
- e) Toda declaración recibida en aplicación de lo dispuesto en los apartados 2 y 3 del artículo 10;
- f) Toda notificación recibida en aplicación de lo dispuesto en el artículo 11, y la fecha en la que surtirá efecto la denuncia;
- g) Toda enmienda o ampliación del Protocolo y de su Anexo, en virtud de lo dispuesto en el apartado 4 del artículo 4 del presente Acuerdo.

En fe de lo cual, los abajo firmantes, debidamente autorizados a este efecto, suscriben el presente Acuerdo.

Hecho en Estrasburgo, el 17 de septiembre de 1974, en francés y en inglés, siendo los dos textos auténticos, en un solo ejemplar que será depositado en los archivos del Consejo de Europa. El Secretario General del Consejo de Europa enviará copia certificada conforme a cada uno de los Estados signatarios y adheridos.

PROTOCOLO DEL ACUERDO

DISPOSICIONES GENERALES

1. Especificación

- A. Reactivos para la determinación de los grupos de tejidos histológicos utilizados en las técnicas de citotoxicidad sobre linfocitos.

Estos reactivos, cuando se utilicen según la técnica recomendada por el productor, deberán reaccionar con todos los linfocitos de los que se sabe que contienen uno o varios antígenos correspondientes a la especificación o a las especificaciones mencionadas en la etiqueta. No deberán reaccionar con ninguna célula que se sabe no contiene este antígeno (o estos antígenos).

Cuando estos reactivos se utilicen según la técnica recomendada por el productor no deberá aparecer ningún fenómeno serológico molesto, tal como:

- a) Un efecto de «prozona»;
- b) Una anticomplementariedad.

- B. Reactivos para la determinación de los grupos de tejidos histológicos utilizados en una técnica que fije complemento sobre plaquetas.

Estos reactivos, cuando se utilicen según la técnica recomendada por el productor, deberán fijar el complemento con todas las plaquetas de las que se sabe que contienen uno o varios antígenos correspondientes o una o más de las especificaciones que se mencionen en la etiqueta. No deberán fijar el complemento con plaquetas que se sabe no contienen este antígeno (o estos antígenos).

Cuando estos reactivos se utilicen según la técnica recomendada por el productor, no deberá aparecer ningún fenómeno serológico molesto, tal como:

- a) Un efecto de «prozona»;
- b) Una anticomplementariedad.

2. Actividad

- A. Reactivos para la determinación de los grupos de tejidos histológicos utilizados en las técnicas de citotoxicidad sobre linfocitos.

Se determina el grado de actividad del reactivo efectuando dobles diluciones sucesivas del reactivo estudiado en suero AB inactivado procedente de un donante negativo para el antígeno (o los antígenos)

correspondientes al anticuerpo (o a los anticuerpos) contenido(s) en el reactivo. Además, el donante no deberá estar inmunizado contra los antígenos de los tejidos histológicos como consecuencia de transfusión, embarazo, etc. Cada dilución será examinada con linfocitos que contienen el antígeno (o los antígenos) correspondiente(s) en el reactivo, según la técnica recomendada por el productor. El grado del reactivo será la recíproca de la cifra que represente la más elevada dilución de suero en la que se observe una reacción muy positiva, calculando la dilución sin tener en cuenta el volumen de la suspensión celular o de cualquier otro aditivo contenido en el volumen total.

- B. Reactivos para la determinación de los grupos de tejidos histológicos a utilizar en una técnica del complemento sobre plaquetas.

Se determina el grado de actividad del reactivo procediendo a efectuar dobles diluciones sucesivas del reactivo estudiado en suero AB inactivado al 10% sobre tampón de verenal. Cada suero será comparado con las plaquetas que contienen antígenos homólogos a los anticuerpos contenidos en el reactivo, según la técnica recomendada por el productor. El grado del reactivo será la recíproca de la cifra que represente la más elevada dilución de suero en la que se observa aún una reacción muy positiva, calculada la dilución sin tener en cuenta el volumen de la suspensión celular o de cualquier otro aditivo contenido en el volumen total.

Otras disposiciones aplicables a los reactivos para la determinación de los grupos de tejidos histológicos utilizados en las técnicas de citotoxicidad sobre linfocitos y los reactivos utilizados en las técnicas de fijación del complemento sobre plaquetas:

3. Conservación

Los reactivos para la determinación de los grupos de los tejidos histológicos podrán conservarse en estado líquido o bajo la forma de productos deshidratados. Los reactivos líquidos deberán conservarse a una temperatura que no exceda de -70 grados Celsius y los reactivos deshidratados a una temperatura que no exceda de $+4$ grados Celsius.

Es necesario evitar en la medida de lo posible descongelar y volver a congelar los reactivos durante el período de almacenaje.

Los reactivos deshidratados se deberán conservar a una atmósfera de gas inerte o al vacío en el recipiente en el que hayan sido deshidratados que deberá estar cerrado de manera que se impida la penetración de la humedad. Un reactivo deshidratado no deberá perder más de 0,5% de su peso al someterlo a una mayor deshidratación mediante anhídrido fosforoso a una presión no superior a 0,02 milímetros de mercurio durante 24 horas.

Los reactivos deberán prepararse con las precauciones de asepsia necesarias y deberán estar exentos de cualquier contaminación bacteriológica. Con el fin de evitar la aparición de bacterias, el productor podrá prescribir la adición de un antiséptico y/o de un antibiótico. En este caso, el reactivo deberá seguir reuniendo las condiciones de especificación y de actividad en presencia de la sustancia añadida.

Lo mismo será aplicable para cualquier otro aditivo, por ejemplo los anticoagulantes. Los reactivos, después de haber sido descongelados o reconstituidos, deberán ser transparentes y no deberán contener residuos, ni señales de coagulación, ni partículas visibles.

4. Estabilidad y fecha de caducidad

Todo reactivo conservado en condiciones adecuadas de almacenamiento deberá conservar las propiedades requeridas, durante al menos un año.

La fecha de caducidad de un reactivo en estado líquido, que deberá figurar en la etiqueta, no podrá exceder en un año a la fecha del último control de actividad que haya resultado satisfactorio. El plazo de validez se podrá prorrogar por períodos de un año cuando se vuelvan a efectuar los controles de actividad.

La fecha de caducidad de los reactivos que se presenten en forma deshidratada, que deberá figurar en la etiqueta, deberá concordar con las conclusiones sacadas de las experiencias de estabilidad.

5. Preparación y volumen por muestra

Los reactivos para la determinación de los grupos de tejidos histológicos serán preparados y repartidos de manera que los reactivos contenidos en un recipiente permitan efectuar, además de las pruebas con células desconocidas, pruebas con células de control positivo y negativo.

El volumen contenido en un recipiente será el necesario para, eventualmente, poder efectuar las pruebas de actividad adecuadas descritas en el presente Protocolo.

6. Consignación de resultados y muestras

El laboratorio productor deberá consignar por escrito todas las operaciones relativas a la producción y al control de los reactivos de grupos sanguíneos. Deberá

conservar las muestras apropiadas de todos los reactivos que haya producido y hasta el momento en que se pueda razonablemente suponer que el lote no será ya utilizado.

7. Expedición

Los reactivos congelados deberán expedirse de manera que permanezcan congelados hasta su llegada al punto de destino. Se deberán adoptar todas las precauciones necesarias para evitar que los reactivos pierdan su actividad por la penetración de CO₂. Los reactivos deshidratados podrán expedirse a la temperatura ambiente.

8. Etiquetas, indicaciones y certificados

En cada recipiente definitivo se fijarán dos etiquetas, una en inglés y otra en francés que deberán contener las indicaciones siguientes:

- a) El nombre y la dirección del productor;
- b) el nombre del reactivo, tal como figura en el título de la especificación considerada;
- c) el nombre y la cantidad del antiséptico y/o del antibiótico o la indicación de la ausencia de tales sustancias;
- d) la dosis o, si el reactivo está deshidratado, la dosis y la composición del líquido necesario para su reconstitución;
- e) la fecha de caducidad;
- f) el número del lote;
- g) las condiciones de almacenaje;
- h) los resultados de la prueba HB-Ag.

Además, estas etiquetas o las etiquetas colocadas sobre las cajas de cartón que contengan varios recipientes definitivos o las indicaciones que acompañen a los recipientes, deberán contener la siguiente información:

- a) El nombre y la dirección completos del productor;
- b) el nombre del reactivo, tal como figura en el título de la especificación considerada;
- c) la dosis o, si el reactivo está deshidratado, la dosis y la composición del líquido necesario para su reconstitución;
- d) la fecha de la última prueba de actividad;
- e) la fecha de caducidad (eventualmente);
- f) el número del lote;
- g) una descripción adecuada del modo de utilización recomendado por el productor;

- h) las condiciones de almacenaje de las ampollas no abiertas y las condiciones que se deban tomar después de abiertas;
- i) la composición exacta, comprendiendo, eventualmente, los antisépticos y/o antibióticos;
- j) la indicación de que el producto contiene o no materias de origen humano.

Cada envío deberá ir acompañado de un certificado de conformidad con lo dispuesto en el artículo 4 del Acuerdo y en el Anexo al presente Protocolo. Se adjuntan al presente Protocolo ejemplos de etiqueta y de indicaciones.

DISPOSICIONES ESPECIALES⁽¹⁾

(1) A cumplimentar según el artículo 4, apartado 4, del Acuerdo europeo sobre intercambio de reactivos para la determinación de los grupos de tejidos histológicos.

EJEMPLO DE ETIQUETA**EL CONSEJO DE EUROPA****Acuerdo europeo sobre intercambio de reactivos para la determinación de grupos de tejidos histológicos**

1. Nombre y dirección del fabricante
2. Reactivo para determinación de grupos histológicos anti HL-A
3. 1 ml
o
reconstituir con 1 ml de agua destilada
4. Fecha del último control de actividad
5. Fecha de caducidad
6. Número del lote
7. Técnica que se deberá utilizar: linfocitotoxicidad NIH
8. Conservar a (temperatura, etc.)
9. Composición
10. El reactivo contiene suero humano

Esta etiqueta se colocará sobre el bulto que contenga varios recipientes definitivos.

EJEMPLO DE INDICACIÓN**CONSEJO DE EUROPA****Acuerdo europeo sobre intercambio de reactivos para la determinación de los grupos de tejidos histológicos**

1. Laboratorio nacional de referencia para la determinación de tejidos histológicos: 1, Main Street, Metropolos, Westland
2. Reactivo para determinación de grupos histológicos anti HL-A1
3. Solución añadida: N₁Na 0,1 g%
4. 1 ml
o,
reconstituir con 1 ml de agua destilada
5. Fecha de caducidad: 5 de diciembre de 1975
6. Número del lote: 7257
7. Conservar a -70° C
8. Resultado de la prueba de detección de HB-Ag: negativo

Esta indicación deberá fijarse sobre cada recipiente definitivo

ANEXO AL PROTOCOLO

CONSEJO DE EUROPA

Acuerdo europeo sobre intercambio de reactivos para la determinación de grupos de tejidos histológicos

CERTIFICADO

(Artículo 4)

NO SEPARAR DEL ENVÍO:

| | | |
|-------------------|---|---------|
| 19 | | |
| lugar | fecha | |
| Número de bultos | El abajo firmante declara que el envío descrito al margen | |
| | | |
| | preparado bajo la responsabilidad de | |
| | | |
| Designación | | |
| | | |
| Cantidad de lotes | organismo contemplado en el artículo 6 del Acuerdo, esté en conformidad con las especificaciones del Protocolo del Acuerdo y puede ser expedido inmediatamente al destinatario (nombre y lugar) | |
| | | |
| | | |
| (sello) | (firma) | (cargo) |

PROTOCOLO ADICIONAL AL ACUERDO EUROPEO SOBRE EL INTERCAMBIO DE REACTIVOS PARA LA DETERMINACIÓN DE LOS GRUPOS DE TEJIDOS HISTOLÓGICOS

LOS ESTADOS SIGNATARIOS DEL ACUERDO EUROPEO SOBRE INTERCAMBIO DE REACTIVOS PARA LA DETERMINACIÓN DE LOS GRUPOS DE TEJIDOS HISTOLÓGICOS,

en adelante denominado «Acuerdo»,

tomando en cuenta lo dispuesto en el apartado 1 del artículo 5 del Acuerdo, según el cual las Partes Contratantes adoptarán todas las medidas necesarias para eximir de todos los derechos de importación a los reactivos para la determinación de los grupos de tejidos histológicos puestos a su disposición por las demás Partes;

Considerando que, en lo que respecta a los Estados miembros de la Comunidad Económica Europea, el compromiso de conceder esta exención es competencia de dicha Comunidad que dispone de los poderes necesarios a este efecto en virtud del Tratado constitutivo; Considerando, por tanto, que para necesidades de aplicación del apartado 1 del artículo 5 del Acuerdo, es necesario que la Comunidad Económica Europea pueda ser Parte Contratante del Acuerdo,

ACUERDAN LO SIGUIENTE:

Artículo 1

La Comunidad Económica Europea podrá convertirse en Parte Contratante del Acuerdo mediante la firma de éste.

Artículo 2

El presente Protocolo adicional estará abierto a la firma de los Estados signatarios del Acuerdo que pueden ser parte del Protocolo Adicional de acuerdo con el procedimiento previsto en el artículo 7 del Acuerdo.

Artículo 3

Ningún Estado podrá ser Parte Contratante del Acuerdo sin ser al mismo tiempo Parte Contratante del presente Protocolo Adicional, que forma parte integrante del Acuerdo.

Artículo 4

El presente Protocolo Adicional entrará en vigor al mismo tiempo que el Acuerdo.

Artículo 5

El Secretario General del Consejo de Europa notificará a los Estados miembros del Consejo y a la Comunidad Económica Europea:

- a) toda firma relativa al presente Protocolo Adicional;
- b) la presentación de cualquier instrumento de ratificación o de aceptación;
- c) la fecha de entrada en vigor del presente Protocolo Adicional.