

50 (1958) Nr. 1

TRACTATENBLAD

VAN HET

KONINKRIJK DER NEDERLANDEN

JAARGANG 1959 Nr. 118

A. TITEL

*Europese Overeenkomst betreffende de uitwisseling van genees-
middelen van menselijke oorsprong, met Bijlagen;
Parijs, 15 december 1958*

B. TEKST**European Agreement on the exchange of
therapeutic substances of human origin**

The Governments signatory hereto, being Members of the Council of Europe,

Considering that therapeutic substances of human origin are by their very nature the result of an act of the human donor and therefore not available in unlimited quantities;

Considering that it is most desirable that member countries, in a spirit of European solidarity, should assist one another in the supply of these therapeutic substances, should the need arise;

Considering that such mutual assistance is only possible if the character and use of such therapeutic substances are subject to rules laid down jointly by the member countries and if the necessary import facilities and exemptions are granted,

Have agreed as follows:

Article 1

For the purposes of this Agreement, the expression „therapeutic substances of human origin” refers to human blood and its derivatives.

The provisions of this Agreement may be extended to cover other therapeutic substances of human origin by exchange of letters between two or more of the Contracting Parties.

Article 2

The Contracting Parties undertake, provided that they have sufficient stocks for their own needs, to make therapeutic substances of human origin available to other Parties who are in urgent need of them and to charge only those costs involved in the collection, processing and carriage of such substances.

Article 3

Therapeutic substances of human origin shall be made available to the other Contracting Parties subject to the express condition that no profit is made on them, that they shall be used solely for medical purposes and shall be delivered only to bodies designated by the Governments concerned.

Accord Européen relatif à l'échange de substances thérapeutiques d'origine humaine

Les Gouvernements signataires, Membres du Conseil de l'Europe,

Considérant que les substances thérapeutiques d'origine humaine, de par leur nature même, proviennent d'un acte du donateur humain et ne sont donc disponibles qu'en quantité limitée;

Estimant qu'il est hautement souhaitable que, dans un esprit de solidarité européenne, les pays membres se prêtent une assistance mutuelle en vue de la fourniture de ces substances thérapeutiques, si la nécessité s'en fait sentir;

Considérant que cette assistance mutuelle n'est possible que si les propriétés et l'emploi de ces substances thérapeutiques sont soumis à des règles établies en commun par les pays membres et si l'importation de ces substances thérapeutiques bénéficie des facilités et exemptions nécessaires,

Sont convenus de ce qui suit:

Article 1er

Aux fins d'application du présent Accord, les termes „substances thérapeutiques d'origine humaine” désignent le sang humain et ses dérivés.

Les dispositions du présent Accord peuvent être étendues à d'autres substances thérapeutiques d'origine humaine par échange de lettres entre deux ou plusieurs des Parties Contractantes.

Article 2

Les Parties Contractantes s'engagent, pour autant qu'elles disposent de réserves suffisantes pour leurs propres besoins, à mettre les substances thérapeutiques d'origine humaine à la disposition des autres Parties qui en ont un besoin urgent, sans autre rémunération que celle nécessaire au remboursement des frais de collecte, de préparation et de transport de ces substances.

Article 3

Les substances thérapeutiques d'origine humaine sont mises à la disposition des autres Parties Contractantes sous les conditions expresses qu'elles ne donneront lieu à aucun bénéfice, qu'elles seront utilisées uniquement à des fins médicales et qu'elles ne seront remises qu'à des organismes désignés par les gouvernements intéressés.

Article 4

The Contracting Parties shall certify that the minimum requirements with regard to the properties of the therapeutic substances, and the regulations on labelling, packing and dispatch, as laid down in the Protocol to this Agreement, have been observed.

They shall also comply with any rules to which they have subscribed with regard to international standardisation in this field.

All consignments of therapeutic substances of human origin shall be accompanied by a certificate to the effect that they were prepared in accordance with the specifications in the Protocol. This certificate shall be based on the model to be found in Annex 1 to the Protocol.

The Protocol and its Annexes may be amended or supplemented by the Governments of the Parties to this Agreement.

Article 5

The Contracting Parties shall take all necessary measures to exempt from all import duties the therapeutic substances of human origin placed at their disposal by the other Parties.

They shall also take all necessary measures to provide for the speedy delivery of these substances, by the most direct route, to the consignees referred to in Article 3 of this Agreement.

Article 6

The Contracting Parties shall forward to one another, through the Secretary-General of the Council of Europe, a list of the bodies empowered to issue certificates as provided in Article 4 of this Agreement.

They shall also forward a list of bodies empowered to distribute imported therapeutic substances of human origin.

Article 7

The present Agreement shall be open to the signature of Members of the Council of Europe, who may become Parties to it either by:

- (a) signature without reservation in respect of ratification, or
- (b) signature with reservation in respect of ratification followed by ratification.

Instruments of ratification shall be deposited with the Secretary-General of the Council of Europe.

Article 8

The present Agreement shall enter into force on the first day of the month following the date on which three Members of the Council shall, in accordance with Article 7, have signed the Agreement without reservation in respect of ratification or shall have ratified it.

Article 4

Les Parties Contractantes garantissent le respect des spécifications minimum relatives aux propriétés des substances thérapeutiques, ainsi que des règles concernant leur étiquetage, emballage et expédition, telles qu'elles sont définies dans le Protocole au présent Accord.

Elles se conformeront en outre aux règles auxquelles elles ont adhéré en matière de standardisation internationale dans ce domaine.

Tout envoi de substances thérapeutiques sera accompagné d'un certificat attestant qu'il a été préparé en conformité avec les spécifications du Protocole. Ce certificat sera établi selon le modèle figurant à l'annexe 1 au Protocole.

Le Protocole et ses annexes pourront être modifiés ou complétés par les Gouvernements des Parties au présent Accord.

Article 5

Les Parties Contractantes prendront toutes mesures nécessaires en vue d'exempter de tous droits d'importation les substances thérapeutiques mises à leur disposition par les autres Parties.

Elles prendront également toutes mesures nécessaires pour assurer, par la voie la plus directe, la livraison rapide de ces substances aux destinataires visés à l'article 3 du présent Accord.

Article 6

Les Parties Contractantes se communiqueront, par l'entremise du Secrétaire Général du Conseil de l'Europe, une liste des organismes habilités à établir le certificat prévu à l'article 4 du présent Accord.

Elles communiqueront également une liste des organismes habilités pour la distribution des substances thérapeutiques d'origine humaine importées.

Article 7

Le présent Accord est ouvert à la signature des Membres du Conseil de l'Europe qui peuvent y devenir Parties par:

- (a) la signature sans réserve de ratification, ou
- (b) la signature sous réserve de ratification suivie de ratification.

Les instruments de ratification seront déposés près le Secrétaire Général du Conseil de l'Europe.

Article 8

Le présent Accord entrera en vigueur le premier jour du mois suivant la date à laquelle trois Membres du Conseil, conformément aux dispositions de l'article 7, auront signé l'Accord sans réserve de ratification ou l'auront ratifié.

In the case of any Member of the Council who shall subsequently sign the Agreement without reservation in respect of ratification, or who shall ratify it, the Agreement shall enter into force on the first day of the month following such signature or deposit of the instrument of ratification.

Article 9

The Committee of Ministers of the Council of Europe may invite any non-Member State to accede to the present Agreement. Such accession shall take effect on the first day of the month following the deposit of the instrument of accession with the Secretary-General of the Council of Europe.

Article 10

The Secretary-General of the Council of Europe shall notify Members of the Council and acceding States:

(a) of the date of entry into force of this Agreement and of the names of any Members who have signed without reservation in respect of ratification or who have ratified it;

(b) of the deposit of any instrument of accession in accordance with Article 9;

(c) of any notification received in accordance with Article 11 and its effective date;

(d) of any amendment to the Protocol or its Annexes under Article 4, paragraph 4.

Article 11

The present Agreement shall remain in force indefinitely.

Any Contracting Party may terminate its own application of the Agreement by giving one year's notice to that effect to the Secretary-General of the Council of Europe.

Pour tout Membre qui le signera ultérieurement sans réserve de ratification ou le ratifiera, l'Accord entrera en vigueur le premier jour du mois suivant la signature ou le dépôt de l'instrument de ratification.

Article 9

Le Comité des Ministres du Conseil de l'Europe peut inviter tout État non membre du Conseil à adhérer au présent Accord. L'adhésion prendra effet le premier jour du mois suivant le dépôt de l'instrument d'adhésion auprès du Secrétaire Général du Conseil de l'Europe.

Article 10

Le Secrétaire Général du Conseil de l'Europe notifiera aux Membres du Conseil et aux États adhérents:

(a) la date de l'entrée en vigueur du présent Accord et les noms des Membres l'ayant signé sans réserve de ratification ou l'ayant ratifié;

(b) le dépôt de tout instrument d'adhésion effectué en application des dispositions de l'article 9;

(c) toute notification reçue en application des dispositions de l'article 11 et la date à laquelle celle-ci prendra effet;

(d) tout amendement apporté au Protocole et à ses annexes aux termes du quatrième alinéa de l'article 4.

Article 11

Le présent Accord demeurera en vigueur sans limitation de durée.

Toute Partie Contractante pourra mettre fin, en ce qui la concerne, à l'application du présent Accord en donnant un préavis d'un an à cet effet au Secrétaire Général du Conseil de l'Europe.

In witness whereof the undersigned, duly authorised thereto by their respective Governments, have signed the present Agreement.

Done at Paris this 15th day of December 1958, in the English and French languages, both texts being equally authoritative, in a single copy which shall remain deposited in the archives of the Council of Europe. The Secretary-General shall transmit certified copies to each of the signatory and acceding Governments.

En foi de quoi, les soussignés, dûment autorisés à cet effet par leurs Gouvernements respectifs, ont signé le présent Accord.

Fait à Paris, le 15 décembre 1958, en français et en anglais, les deux textes faisant également foi, en un seul exemplaire qui sera déposé dans les archives du Conseil de l'Europe. Le Secrétaire Général en communiquera copie certifiée conforme à chacun des Gouvernements signataires et adhérents.

For the Government
of the Republic of Austria:

Pour le Gouvernement
de la République d'Autriche:

sous réserve de ratification:

(s.) LEOPOLD FIGL

For the Government
of the Kingdom of Belgium:

Pour le Gouvernement
du Royaume de Belgique:

(s.) P. WIGNY

For the Government
of the Kingdom of Denmark:

Pour le Gouvernement
du Royaume de Danemark:

For the Government
of the French Republic
*with reservation in respect
of ratification:*

Pour le Gouvernement
de la République française
sous réserve de ratification:

(s.) M. COUVE DE MURVILLE

For the Government of the
Federal Republic of Germany
*with reservation in respect
of ratification:*

Pour le Gouvernement de la
République Fédérale
d'Allemagne
sous réserve de ratification:

(s.) v. BRENTANO

For the Government
of the Kingdom of Greece
*with reservation in respect
of ratification:*

Pour le Gouvernement
du Royaume de Grèce
sous réserve de ratification:

(s.) CAMBALOURIS

For the Government
of the Icelandic Republic:

Pour le Gouvernement
de la République islandaise:

For the Government
of Ireland:

Pour le Gouvernement
d'Irlande:

(s.) PRÓINSIAS MAC AOGÁIN

For the Government
of the Italian Republic
*with reservation in respect
of ratification:*

Pour le Gouvernement
de la République italienne
sous réserve de ratification:

(s.) C. A. STRANEO

For the Government of the
Grand Duchy of Luxembourg
*with reservation in respect
of ratification:*

Pour le Gouvernement du
Grand Duché de Luxembourg
sous réserve de ratification:

(s.) BECH

For the Government of the
Kingdom of the Netherlands: ¹⁾

Pour le Gouvernement
du Royaume des Pays-Bas:

For the Government
of the Kingdom of Norway:

Pour le Gouvernement
du Royaume de Norvège:

(s.) HANS ENGEN

¹⁾ Op 26 februari 1959 werd de Overeenkomst voor Nederland ondertekend onder voorbehoud van bekrachtiging. Bij die gelegenheid werd het volgende verklaard: „L'applicabilité de l'Accord aux territoires non-européens du Royaume dépendra du consentement des Gouvernements de ces territoires.”

For the Government
of the Kingdom of Sweden:

At the time of signing the present Agreement the Swedish Government declares that it accepts the provisions of the Agreement and of the Protocol only so far as they apply to human blood.

(s.) LEIF BELFRAGE

For the Government
of the Turkish Republic
*with reservation in respect
of ratification:*

(s.) FATIN R. ZORLU

For the Government of the
United Kingdom of Great
Britain and Northern Ireland:

Pour le Gouvernement
du Royaume de Suède:

(Traduction)

Au moment de signer le présent Accord, le Gouvernement suédois déclare qu'il n'accepte les dispositions de l'Accord et du Protocole que pour autant qu'elles s'appliquent au sang humain.

Pour le Gouvernement
de la République turque
sous réserve de ratification:

Pour le Gouvernement
du Royaume-Uni de Grande-
Bretagne et d'Irlande du Nord:

PROTOCOL TO THE AGREEMENT**PART I****General Provisions****A. Labelling**

A label printed in two languages, based on the appropriate model to be found in Annexes 2 to 6 to the Protocol, shall be affixed to each container or giving-set.

B. Packing and dispatch

Whole human blood shall be dispatched in containers in which a temperature of 4° to 6° C. is maintained throughout the period of transport.

This condition is not required for the derivatives mentioned in the Protocol.

C. Products and apparatus

The products and apparatus referred to in Part II of this Protocol shall be sterile, non-pyrogenic and non-toxic.

It is recommended that the giving-set, as well as the solvents required for the dried products, be sent with each consignment.

PART II**Specific provisions****1. Whole human blood**

Whole human blood is blood which has been mixed with a suitable anticoagulant, after collection from a human subject in normal health.

The blood shall not be obtained from a human subject:

(a) who is known to be suffering from or to have suffered from syphilis,

(b) whose blood has not been tested with negative results for evidence of syphilitic infection, or

(c) who is not, as far as can be ascertained after medical inspection or simple examination and consideration of his medical history, free from disease transmissible by blood transfusion.

The blood shall be withdrawn aseptically through a closed system of sterile tubing into a sterile container in which the anticoagulant solution has been placed before the container is sterilised. The equipment used must be pyrogen-free. When withdrawal is complete the container shall be immediately sealed and cooled to 4° to 6° C. and not opened thereafter before dispatch to one of the Member States. The

PROTOCOLE A L'ACCORD

PREMIÈRE PARTIE

Conditions générales

A. *Étiquetage*

Chaque récipient ou accessoire sera muni, avant son expédition, d'une étiquette en langues anglaise et française, établie selon le modèle correspondant figurant aux annexes 2 à 6 au présent Protocole.

B. *Emballage et expédition*

Le sang humain total sera toujours expédié dans un emballage qui maintiendra une température de 4° à 6° C durant toute la période du transport.

Cette condition n'est pas exigée pour les dérivés prévus au Protocole.

C. *Produits et accessoires*

Les produits et accessoires prévus dans la IIe partie du présent Protocole seront: stériles, apyrogènes et non toxiques.

Il est recommandé de joindre aux envois les accessoires nécessaires à l'utilisation du sang humain et de ses dérivés, ainsi que les solvants pour les produits secs.

IIe PARTIE

Conditions spéciales

1. Sang humain total

Le sang humain total est le sang qui a été mélangé à un anticoagulant approprié après son prélèvement à un sujet humain normal.

Le sang n'est pas prélevé à un sujet:

(a) qui est connu comme atteint ou ayant été atteint de syphilis, ou

(b) dont les tests sanguins d'infection syphilitique n'ont pas été négatifs, ou

(c) qui n'est pas indemne d'une maladie transmissible par la transfusion sanguine, autant que cela peut être assuré par son examen médical et par l'étude de ses antécédents.

Le sang est prélevé aseptiquement, à travers un dispositif tubulaire clos et stérile, dans un flacon stérile, dans lequel la solution anticoagulante a été placée avant la stérilisation du flacon. Le matériel utilisé doit être apyrogène. Lorsque le prélèvement est terminé, le flacon est immédiatement obturé et refroidi à la température de 4° à 6° C. Il ne sera pas ouvert ultérieurement avant d'être expédié à l'un des États membres.

blood will be collected into a citrate solution of acid reaction containing dextrose. No antiseptic or bacteriostatic substance shall be added. The volume of the anticoagulant solution must not exceed 22 % of the whole human blood, and the haemoglobin content must not be less than 9.7 gr/100 ml.

Blood group. — The blood group under the ABO system shall have been determined by examination of both corpuscles and serum and that under the Rh system by examination of the corpuscles, using a separate sample of the donor's blood. When there is a national standard, or nationally recommended technique of blood grouping, that shall be used.

Storage. — Whole human blood shall be kept in a sterile container sealed so as to exclude micro-organisms stored at a temperature of 4° to 6° C. until required for use, except during any period necessary for examination and transport at higher temperatures, any such period not to exceed thirty minutes after which the blood must immediately be cooled again to 4° to 6° C.

Labelling. — The label on the container shall state:

1. the ABO group;
2. the Rh group, either Rh positive or Rh negative. The term Rh negative is only to be used when specific tests have shown the absence of the antigens C, D and E. All other bloods must be labelled Rh positive;
3. the total volume of blood, the volume and the composition of the anticoagulant solution;
4. the dates of collection and expiry;
5. the conditions under which it should be stored;
6. that the contents should not be used if there is any visible evidence of deterioration.

2. Dried Human Plasma

Dried human plasma is prepared by drying the supernatant fluids which are separated by centrifuging or by standing from quantities of whole human blood. The *titre* of anti-A and anti-B, both naturally occurring and immune, should not exceed 32.

To avoid untoward effect due to the products of bacterial growth in the plasma, no individual contribution shall be used if there is any evidence of bacterial contamination, and the bacterial sterility of each pool shall be tested by culturing not less than 10 ml.

During preparation no antiseptic or bacteriostatic substance shall be added.

Le sang est prélevé sur une solution citratée acide contenant du glucose. Aucune substance antiseptique ou bactériostatique ne doit être ajoutée. Le volume de la solution anticoagulante ne doit pas excéder 22 % de celui du sang humain total et le taux d'hémoglobine ne doit pas être inférieur à 9,7 gr. pour 100 ml.

Groupes sanguins. — Le groupe sanguin du système ABO doit avoir été déterminé par l'examen des globules et du sérum, et le groupe du système Rh par l'examen des globules, en utilisant un échantillon séparé du sang du donneur. Lorsqu'il existe une technique nationale, standardisée ou recommandée, pour le groupage sanguin, elle doit être utilisée.

Conservation. — Le sang humain total est laissé dans son flacon stérile obturé de telle façon qu'il soit à l'abri des micro-organismes, et conservé à la température de 4° à 6° C jusqu'à son utilisation, excepté pendant les périodes nécessaires à son examen et à son transport à une température plus élevée, de telles périodes n'excédant pas 30 minutes après lesquelles le sang doit être immédiatement refroidi à 4° à 6° C.

Étiquetage. — L'étiquette du flacon mentionne:

1. le groupe ABO;
2. le groupe Rh, soit Rh positif, soit Rh négatif. Le terme Rh négatif est seulement utilisé quand les épreuves spécifiques ont montré l'absence des antigènes C, D et E. Tous les autres sangs doivent être étiquetés Rh positif;
3. le volume total du sang, le volume et la composition de la solution anticoagulante;
4. la date du prélèvement et la date de péremption;
5. les conditions nécessaires à la conservation;
6. que le contenu ne doit pas être utilisé s'il présente un signe visible quelconque d'altération.

2. Plasma humain desséché

Le plasma humain desséché est préparé par dessiccation du liquide surnageant obtenu, par centrifugation ou sédimentation, du sang humain total. Le titre des anticorps anti-A et anti-B, naturels et immuns, ne doit pas excéder 32.

Afin d'éliminer des effets nocifs des produits de la croissance bactérienne dans le plasma, aucun prélèvement individuel n'est utilisé s'il présente des signes de contamination bactérienne, et la stérilité bactérienne de chaque lot doit être vérifiée par culture d'au moins 10 ml.

Au cours de la préparation, aucune substance antiseptique ou bactériostatique ne doit être ajoutée.

To minimise the risk of transmitting homologous serum, jaundice plasma should be prepared from pools not containing more than twelve separate donations or by any other method that has been shown to diminish this risk in a comparable manner.

The plasma shall be dried by freeze-drying or by any other method which will avoid denaturation of the proteins and will yield a product readily soluble in a quantity of water equal to the volume of the liquid from which the substance was prepared. When dissolved in a quantity of water equal to the volume of the liquid from which the substance was prepared, the solution must not contain less than 4.5 per cent w/v of protein and must show no visible evidence of the products of haemolysis.

Solubility in water. — Add a quantity of water equal to the volume of the liquid from which the sample was prepared; the substance dissolves completely within ten minutes at 15° to 20° C.

Identification. — Dissolve a quantity in a volume of water equal to the volume of the liquid from which it was prepared; the solution answers to the following tests:

1. by precipitation tests with specific antisera, it must be shown to contain only human serum proteins;
2. to 1 ml. add a suitable amount of thrombin or calcium chloride, and coagulation occurs, which can be accelerated by incubation at 37° C.

Loss of weight on drying. — When dried over phosphorus pentoxide at a pressure not exceeding 0.02 mm. of mercury for 24 hours, it must not lose more than 0.5 per cent of its weight.

Sterility. — The final product, after reconstitution, should be sterile when examined by a suitable bacteriological method.

Storage. — Dried human plasma must be kept in atmosphere of nitrogen or in a vacuum in a sterile container sealed so as to exclude micro-organisms and, as far as possible, moisture, protected from light and stored at a temperature below 20° C.

Labelling. — The label on the container shall state:

1. the nature and percentage of anticoagulant and of any other material introduced;
2. the quantity of solvent necessary to reconstitute the original volume of liquid human plasma;
3. the minimum protein content of the reconstituted liquid human plasma;

Pour réduire le risque de transmission de l'hépatite d'inoculation, le plasma doit être préparé à partir de mélanges ne correspondant pas à plus de 12 prélèvements séparés, ou par toute autre méthode connue comme diminuant ce risque de façon comparable.

Le plasma est desséché par lyophilisation ou par toute autre méthode qui évite la dénaturation des protéines et qui aboutit à un produit facilement soluble dans une quantité d'eau égale au volume du liquide à partir duquel la substance a été préparée. Après dissolution dans la quantité d'eau égale au volume du liquide à partir duquel la substance a été préparée, la solution ne doit pas contenir moins de 4,5 % p/v de protéines, et ne doit pas présenter des signes visibles de produits d'hémolyse.

Solubilité dans l'eau. — Ajouter une quantité d'eau égale au volume liquide à partir duquel l'échantillon a été préparé; la substance se dissout complètement en 10 minutes à 15° à 20° C.

Identification. — Dissoudre une quantité donnée dans le volume d'eau égal au volume du liquide à partir duquel elle a été préparée; la solution satisfait les tests suivants:

1. Les tests de précipitation avec des antisérums spécifiques indiquent qu'elle contient seulement des protéines sériques humaines.
2. A 1 ml. ajouter une quantité convenable de thrombine ou de chlorure de calcium; la coagulation se produit, ce qui peut être par incubation à 37° C.

Perte de poids par dessiccation. — La dessiccation en présence d'anhydride phosphorique sous une pression n'excédant pas 0,02 mm. de mercure pendant 24 heures, ne doit pas provoquer une perte de poids supérieure à 0,5 %.

Stérilité. — Le produit final, après reconstitution, doit être stérile, lorsqu'il est étudié par une méthode bactériologique convenable.

Conservation. — Le plasma humain desséché doit être placé dans une atmosphère d'azote ou dans le vide, dans un flacon stérile obturé de façon à exclure tout micro-organisme et, autant que possible, toute humidité; il est protégé de la lumière et conservé à une température inférieure à 20° C.

Étiquetage. — L'étiquette du flacon indique:

1. la nature et le taux de l'anticoagulant et de toute autre substance introduite;
2. la quantité de solvant nécessaire pour reconstituer le volume initial du plasma humain liquide;
3. le contenu minimal de protéines du plasma humain liquide reconstitué;

4. the dates of preparation and expiry;
5. the conditions under which it should be stored;
6. that the reconstituted liquid human plasma must be used immediately after reconstitution.

3. Human Albumin

Human albumin is a preparation of that protein component which forms about 60 % of the total protein content of the plasma of whole human blood. The processing method used shall be one which produces a material meeting the requirements herein prescribed. Regardless of whether the final product is liquid or dried, the albumin, after the addition of a suitable stabilizing agent or agents, must be heated in the liquid state during processing at $60^{\circ} \text{C} \pm 0.5^{\circ} \text{C}$. for 10 hours, in order to inactivate the agent causing homologous serum jaundice. During preparation no antiseptic or bacteriostatic substance shall be added. When the final product is freeze-dried it must contain not less than 95 % of protein. When the final product is prepared as a solution, the solution shall contain not less than 20 % of protein and must not show any visible turbidity during the period for which the solution is approved for use.

Solubility of the dried product. — Add water to give a 20 % solution; the albumin must be completely soluble.

Stability. — The viscosity relative to water, determined at 37°C . of a 6.25 % solution of human albumin must not increase by more than 5 % during the heating process at 60°C . for 10 hours.

Identification

1. By precipitation tests with specific antisera, it must be shown to contain only human plasma proteins.
2. By electrophoresis, using the moving boundary technique under acceptable and appropriate conditions, it must be shown to contain not less than 95 % of the protein having the mobility of the albumin component of normal human plasma.

Sterility. — The final product should be sterile when examined by a suitable bacteriological method.

Sodium content. — The sodium content must not exceed 750 mg. per 100 ml. 25 % albumin solution. In the case of salt-poor albumin the sodium content must not exceed 325 mg. per 100 ml. 25 % solution.

Acidity. — After dilution of the albumin solution to a protein concentration of 1 %, the pH should be 6.9 ± 0.4 .

4. les dates de préparation et de péremption;
5. les conditions de conservation;
6. que le plasma humain liquide reconstitué doit être utilisé immédiatement après la reconstitution.

3. Albumine humaine

L'albumine humaine est une préparation du composant protéinique qui constitue environ 60 % des protéines totales du plasma du sang humain total. La méthode utilisée pour la préparation est telle que le produit final satisfasse aux conditions décrites plus loin. Que le produit final soit liquide ou sec, l'albumine, après addition d'un stabilisateur convenable, doit être chauffée durant la préparation à l'état liquide à $60^{\circ} \text{C} \pm 0,5^{\circ} \text{C}$ pendant dix heures, afin d'inactiver l'agent causal de l'hépatite d'inoculation. Durant la préparation aucune substance antiseptique ou bactériostatique ne doit être ajoutée. Si le produit final est lyophilisé, il doit contenir au moins 95 % de protéines. Si le produit final est une solution, il doit contenir au moins 20 % de protéines et ne doit montrer aucune turbidité visible durant la période pendant laquelle la solution peut être utilisée.

Solubilité du produit sec. — Complètement soluble, après adjonction d'eau en quantité suffisante pour une solution à 20 %.

Stabilité. — La viscosité, relative par rapport à l'eau, déterminée à 37°C , d'une solution de 6,25 % d'albumine humaine, ne doit pas augmenter de plus de 5 % par chauffage à 60°C pendant dix heures.

Identification

1. Les tests de précipitation au moyen d'antisérums spécifiques décèlent seulement des protéines plasmatiques humaines.

2. L'électrophorèse, pratiquée en migration libre dans des conditions acceptables et appropriées, montre qu'au moins 95 % des protéines ont la mobilité du composant albuminique du plasma humain normal.

Stérilité. — Le produit final doit être stérile lorsqu'il est étudié par une technique bactériologique convenable.

Taux de sodium. — Le taux de sodium ne doit pas excéder 750 mg. pour 100 ml. de la solution d'albumine à 25 %. Dans le cas d'albumine „pauvre en sel”, le taux du sodium ne doit pas excéder 325 mg. pour 100 ml. de la solution d'albumine à 25 %.

Acidité. — Après dilution de la solution d'albumine à une concentration protéinique de 1 %, le pH doit être $6,9 \pm 0,4$.

Loss of weight on drying — When dried over phosphorus pentoxide at a pressure not exceeding 0.02 mm. of mercury for 24 hours it must not lose more than 0.5 per cent of its weight.

Storage. — Dried human albumin must be kept in an atmosphere of nitrogen or in a vacuum in a sterile container sealed so as to exclude micro-organisms and, as far as possible, moisture, protected from light and stored at a temperature below 20° C.

Liquid human albumin must be kept in a sterile container sealed so as to exclude micro-organisms, protected from light and stored at a temperature of 4° to 6° C.

Labelling. — The label on the container must state:

1. the amount of human albumin contained in it and the nature and percentage of any other material introduced;
2. the amount of sodium;
3. the dates of preparation and expiry;
4. the conditions under which it should be stored;
5. in the case of the liquid product, that it should not be used unless it is clear and free from deposits;
6. in the case of the dried product, that it should be used immediately after reconstitution.

4. Human Gamma Globulin (This schedule does not apply to gamma globulin, derived from human placenta).

Human gamma globulin is a preparation of the plasma proteins, prepared from whole human blood containing the antibodies of normal adults. It is obtained from pooled liquid human plasma from not less than 1,000 donors.

The processing method used should be one which produces a material meeting the requirements herein prescribed. It should be such as to prevent the transmission of homologous serum jaundice by the final product. During preparation no antiseptic or bacteriostatic substance shall be added.

When the final product is issued in the freeze-dried form it shall not contain less than 95 % of protein. When the final product is issued as a solution, it shall not contain less than 10 % of protein.

Solubility of the dried product. — Add water to give a 10 % solution; the gamma globulin must be completely soluble.

Identification

1. By precipitation tests with specific antisera, it must be shown to contain only human plasma proteins;

Perte de poids par dessiccation. — La dessiccation en présence d'anhydride phosphorique sous une pression n'excédant pas 0,02 mm. de mercure pendant 24 heures, ne doit pas provoquer une perte de poids supérieure à 0,5 %.

Conservation. — L'albumine humaine sèche doit être placée dans une atmosphère d'azote ou dans le vide, dans un récipient stérile obturé de façon à exclure les micro-organismes et, autant que possible, l'humidité. Elle est protégée de la lumière et conservée à une température inférieure à 20° C.

L'albumine humaine liquide est placée dans un récipient stérile, obturé de façon à exclure les micro-organismes. Elle est protégée de la lumière et conservée à la température de 4° à 6° C.

Étiquetage. — L'étiquette du récipient indique:

1. la quantité d'albumine humaine contenue, la nature et le taux de toute autre substance ajoutée;
2. la quantité de sodium contenue dans le produit;
3. la date de préparation et la date de péremption;
4. les conditions de conservation;
5. si le produit final est liquide, la mention „à injecter seulement si le liquide est clair et sans dépôt”;
6. si le produit final est sec, la mention „à injecter immédiatement après la solution”.

4. Gamma-globuline humaine (Les prescriptions suivantes ne concernent pas la gamma-globuline dérivée du placenta humain).

La gamma-globuline humaine est une préparation de protéines plasmatiques, provenant de sang humain total contenant les anticorps des adultes normaux. Elle est obtenue à partir du mélange du plasma liquide d'au moins 1.000 donneurs.

Le procédé de préparation doit être tel que le produit satisfasse aux conditions prescrites plus loin, et tel qu'il prévienne la transmission de l'hépatite d'inoculation par le produit final. Durant la préparation, aucune autre substance antiseptique ou bactériostatique ne doit être ajoutée.

Si le produit final est délivré sous forme lyophilisée, il ne doit pas contenir moins de 95 % de protéines. S'il est délivré sous forme de solution, celle-ci ne doit pas contenir moins de 10 % de protéines.

Solubilité du produit sec. — Complètement soluble dans l'eau après adjonction d'eau en quantité suffisante pour une solution à 10 %.

Identification

1. Les tests de précipitation au moyen d'antisérums spécifiques doivent déceler seulement des protéines plasmatiques humaines.

2. by electrophoresis, using the moving boundary technique under acceptable and appropriate conditions, it must be shown to contain not less than 90 % of the proteins having the mobility of the gamma components of the globulins of normal human plasma.

Sterility. — The final product should be sterile when examined by a suitable bacteriological method.

Stability test. — Both before and after heating the final liquid product or reconstituted dried product at 37° C. for 7 days there should be no visible evidence of precipitation or turbidity. Moreover, after heating at 57° C. for 4 hours there should be no visible evidence of gelation.

Loss of weight on drying. — When dried over phosphorus pentoxide at a pressure not exceeding 0.02 mm. of mercury for 24 hours it must not lose more than 0.5 per cent of its weight.

Storage. — The dried human gamma globulin must be kept in an atmosphere of nitrogen or in a vacuum in a sterile container sealed so as to exclude micro-organisms and, as far as possible, moisture, protected from light and stored at a temperature below 20° C.

Liquid human gamma globulin must be kept in a sterile container, sealed so as to exclude micro-organisms, protected from light and stored at a temperature of 4° to 6° C.

Labelling. — The label on the container shall state:

1. the amount of human gamma globulin contained in it and the nature and percentage of any other material introduced;
2. in the case of the dried product, the volume and composition of the solvent;
3. the dates of preparation and expiry;
4. the conditions under which it should be stored;
5. „not for intravenous injection”;
6. in the case of the dried product, that it should be used immediately after reconstitution.

5. Human Fibrinogen

Human fibrinogen is a dried preparation of the soluble constituent of liquid human plasma which, on the addition of thrombin, is transformed to fibrin. The processing method used should be one which produces a material meeting the requirements herein prescribed and which minimises the risk of transmitting homologous serum jaundice.

2. L'électrophorèse, utilisée en migration libre dans des conditions acceptables, doit montrer qu'au moins 90 % des protéines ont la mobilité du composant gamma des globulines du plasma humain normal.

Stérilité. — Le produit final doit être stérile lorsqu'il est examiné selon une méthode bactériologique convenable.

Test de stabilité. — Aucun signe visible de précipitation ou de turbidité ne doit exister dans le produit final liquide ou dans le produit sec reconstitué, avant et après chauffage à 37° C pendant 7 jours. De plus, après chauffage à 57° C pendant 4 heures, aucun signe visible de gélification ne doit apparaître.

Perte de poids par dessiccation. — La dessiccation en présence d'anhydride phosphorique sous une pression n'excédant pas 0,02 mm. de mercure pendant 24 heures, ne doit pas provoquer une perte de poids supérieure à 0,5 %.

Conservation. — La gamma-globuline humaine sèche doit être placée dans une atmosphère d'azote ou dans le vide, dans un récipient stérile obturé de façon à exclure les micro-organismes et, autant que possible, l'humidité. Elle est protégée de la lumière et conservée à une température inférieure à 20°C.

La gamma-globuline humaine liquide est placée dans un récipient stérile obturé de façon à exclure les micro-organismes. Elle est protégée de la lumière et conservée à la température de 4° à 6° C.

Étiquetage. — L'étiquette du récipient indique:

1. la quantité de gamma-globuline humaine contenue, la nature et le taux de toute autre substance ajoutée;
2. si le produit est sec, le volume et la composition du solvant;
3. la date de préparation et la date de péremption;
4. les conditions de conservation;
5. la mention „non pour injections intraveineuses”;
6. si le produit est sec, la mention „à injecter immédiatement après la dissolution”.

5. Fibrinogène humain

Le fibrinogène humain est une préparation sèche du constituant soluble du plasma humain liquide qui, après addition de thrombine est transformé en fibrine. La méthode utilisée pour la préparation doit être telle que le produit final satisfasse aux conditions prescrites plus loin, et telle qu'elle réduise le risque de transmission de l'hépatite d'inoculation.

During preparation no antiseptic or bacteriostatic substance shall be added. The final product shall be freeze-dried. No less than 60 % of the total protein present shall be contained in the clot formed by the addition of thrombin.

Solubility. — When the appropriate volume of the recommended solvent is added, the fibrinogen must be soluble, and form a colourless solution.

Identification:

1. By precipitation test with specific antisera, it must be shown to contain only human plasma proteins;
2. the freshly reconstituted product has the property of clotting on the addition of thrombin.

Sterility. — The final product after reconstitution should be sterile, when examined by a suitable bacteriological method.

Loss of weight on drying. — When dried over phosphorus pentoxide at a pressure not exceeding 0.02 mm. of mercury for 24 hours it must not lose more than 0.5 per cent of its weight.

Storage. — Human fibrinogen shall be kept in an atmosphere of nitrogen or in a vacuum in a sterile container sealed so as to exclude micro-organisms and, as far as possible, moisture, protected from light and stored at the temperature recommended.

Labelling. — The label on the container shall state:

1. the amount of fibrinogen contained in it and the nature and percentage of any other material introduced;
 2. the volume and composition of the solvent;
 3. the dates of preparation and expiry;
 4. the conditions under which it should be stored;
 5. that it should be used immediately after reconstitution.
-

Durant la préparation aucune substance antiseptique ou bactériostatique ne doit être ajoutée. Le produit final est lyophilisé. Au moins 60 % des protéines totales doivent être contenues dans le caillot formé par l'addition de thrombine.

Solubilité. — Soluble dans le volume approprié du solvant recommandé; la solution est incolore.

Identification

1. Les tests de précipitation, au moyen d'antisérums spécifiques, décèlent seulement des protéines plasmatiques humaines.

2. Le produit qui vient d'être reconstitué a la propriété de coaguler par addition de thrombine.

Stérilité. — Le produit final après reconstitution doit être stérile lorsqu'il est étudié par une méthode bactériologique appropriée.

Perte de poids par dessiccation. — La dessiccation en présence d'anhydride phosphorique sous une pression n'excédant pas 0,02 mm. de mercure pendant 24 heures, ne doit pas provoquer une perte de poids supérieure à 0,5 %.

Conservation. — Le fibrinogène humain est placé dans une atmosphère d'azote ou dans le vide, dans un récipient stérile, obturé de façon à exclure les micro-organismes et, autant que possible, l'humidité, il est protégé de la lumière et conservé à la température recommandée.

Étiquetage. — L'étiquette du flacon indique:

1. la quantité de fibrinogène contenue, la nature et le taux de toute substance ajoutée;
 2. le volume et la composition du solvant;
 3. la date de préparation et la date de péremption;
 4. la condition de conservation;
 5. que le produit doit être utilisé immédiatement après sa reconstitution.
-

ANNEXE 1 AU PROTOCOLE
ANNEX 1 TO THE PROTOCOL

CONSEIL DE L'EUROPE
COUNCIL OF EUROPE

*Accord européen relatif à l'échange de substances thérapeutiques
d'origine humaine*

*European Agreement on the exchange of therapeutic substances
of human origin*

Certificat

(article 4)

Certificate

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

..... 19..

(lieu) (date)
(place)

Nombre de colis	Le soussigné déclare que l'envoi spécifié en marge
	The undersigned certifies that the shipment
	specified in the margin
Number of packages
.....	préparé sous la responsabilité de
.....	prepared under the responsibility of
Désignation
Marked
.....	organisme visé à l'article 6 de l'Accord, est conforme
N° des lots	aux spécifications du Protocole à l'Accord
Batch No.	et qu'il peut être délivré immédiatement au desti-
.....	nataire (nom et lieu)
.....	one of the bodies referred to in Article 6 of the
.....	Agreement, is in conformity with the specifica-
.....	tions of the Protocol to the Agreement and can
.....	be delivered immediately to the consignee (name
	and place)
	(cachet) (signature) (titre)
	(stamp) (signature) (title)

ANNEXE 2 AU PROTOCOLE
ANNEX 2 TO THE PROTOCOL

CONSEIL DE L'EUROPE
COUNCIL OF EUROPE

*Accord européen relatif à l'échange
de substances thérapeutiques d'origine humaine*
*European Agreement on the exchange
of therapeutic substances of human origin*

1. Nom du producteur:
Name of the producer:
2. **Sang humain total**
Whole human blood
3. Numéro de référence:
Reference number:
4. Groupe sanguin:
Blood-group:
5. Groupe Rh positif
négatif
Rh-group positive
negative
6. ml. { solution anticoagulante
anti-coagulant solution
.... % glucose
.... % { citrate disodique
di-sodiumcitrate
.... ml. { de sang
blood
7. Date de prélèvement:
Date of collection:
Date de péremption:
Date of expiry:

8. Conserver de + 4° C à + 6° C.
Store at + 4° C to + 6° C.

9. Ne pas utiliser en cas de signe visible quelconque d'altération (hémolyse).
Not to be used if there is any visible evidence of deterioration (haemolysis).

ANNEXE 2 (*suite*)
ANNEX 2 (*continued*)

CONSEIL DE L'EUROPE
COUNCIL OF EUROPE

*Accord européen relatif à l'échange
de substances thérapeutiques d'origine humaine*

*European Agreement on the exchange
of therapeutic substances of human origin*

1. Nom du producteur:
Name of the producer:

2. **Dispositif à injection**
Giving-set

Dispositif pour l'utilisation du sang humain total.
Giving-set for the administration of whole human blood.

ANNEXE 3 AU PROTOCOLE
ANNEX 3 TO THE PROTOCOL

CONSEIL DE L'EUROPE
COUNCIL OF EUROPE

*Accord européen relatif à l'échange
de substances thérapeutiques d'origine humaine*
*European Agreement on the exchange
of therapeutic substances of human origin*

1. Nom du producteur:
Name of the producer:
 2. **Plasma humain desséché**
Dried human plasma
 3. Numéro de référence:
Reference number:
 4. Le plasma reconstitué contient:
The reconstituted plasma contains:
 % glucose
 % { citrate disodique
 { di-sodiumcitrate
 5. Reconstituer avec ml. d'eau distillée, stérile et apyrogène.
To reconstitute with ml. sterile, pyrogen-free, distilled water.
 6. Taux de protéines } %
Protein content }
 7. Date de préparation:
Date of preparation:
Date de péremption:
Date of expiry:
8. *Protéger de la lumière et conserver à une température inférieure à 20° C.*
Store, protected from light, below 20° C.
 9. *A utiliser immédiatement après la reconstitution.*
To be used immediately after reconstitution.

ANNEXE 3 (*suite 1*)
ANNEX 3 (*continued 1*)

CONSEIL DE L'EUROPE
COUNCIL OF EUROPE

*Accord européen relatif à l'échange
de substances thérapeutiques d'origine humaine*
*European Agreement on the exchange
of therapeutic substances of human origin*

1. Nom du producteur:
Name of the producer:

2. **Dispositif à injection**
Giving-set

Dispositif pour l'utilisation du **plasma humain**.
Giving-set for the administration of **human plasma**.

ANNEXE 3 (suite 2)
ANNEX 3 (continued 2)

CONSEIL DE L'EUROPE
COUNCIL OF EUROPE

*Accord européen relatif à l'échange
de substances thérapeutiques d'origine humaine*

*European Agreement on the exchange
of therapeutic substances of human origin*

1. Nom du producteur:
Name of the producer:
2. **Eau distillée, stérile et apyrogène.**
Sterile, pyrogen-free, distilled water.
Pour la reconstitution du **plasma humain desséché.**
For the reconstitution of **dried human plasma.**
3. Quantité } ml.
Quantity }

ANNEXE 4 AU PROTOCOLE
ANNEX 4 TO THE PROTOCOL

CONSEIL DE L'EUROPE
COUNCIL OF EUROPE

*Accord européen relatif à l'échange
de substances thérapeutiques d'origine humaine*
*European Agreement on the exchange
of therapeutic substances of human origin*

1. Nom du producteur:
Name of the producer:
2. **Albumine humaine desséchée**
Dried human albumin
3. Numéro du lot:
Batch number:
4. Albumine: grammes
Albumin : grams
Stabilisateur,
Stabilizer,
nature:, .. %
Sodium { grammes
 { grams
5. Date de préparation:
Date of preparation:
Date de péremption:
Date of expiry:
6. Reconstituer avec ml. d'eau distillée, stérile et apyrogène.
To reconstitute with ml. sterile, pyrogen-free, distilled
water.

7. *Protéger de la lumière et conserver à une température inférieure à 20° C.*

Store, protected from light, below 20° C.

8. *A injecter immédiatement après reconstitution.*
To be used immediately after reconstitution.

ANNEXE 4 (*suite 1*)
ANNEX 4 (*continued 1*)

CONSEIL DE L'EUROPE
COUNCIL OF EUROPE

*Accord européen relatif à l'échange
de substances thérapeutiques d'origine humaine*

*European Agreement on the exchange
of therapeutic substances of human origin*

1. Nom du producteur:
Name of the producer:
2. **Albumine humain liquide**
Liquid human albumin
3. Numéro du lot:
Batch number:
4. Albumine: grammes
Albumin : grams
Stabilisateur,
Stabilizer,
nature:, .. %
Sodium: { grammes
 { grams
5. Date de préparation:
Date of preparation:
Date de péremption:
Date of expiry:

6. *Protéger de la lumière et conserver de + 4° C à + 6° C.*
Store, protected from light, at + 4° C to 6° C.

7. *A injecter seulement si le liquide est clair et sans dépôt.*
Not to be used unless clear and free from deposits.

ANNEXE 4 (suite 2)
ANNEX 4 (continued 2)

CONSEIL DE L'EUROPE
COUNCIL OF EUROPE

*Accord européen relatif à l'échange
de substances thérapeutiques d'origine humaine*
*European Agreement on the exchange
of therapeutic substances of human origin*

1. Nom du producteur:
Name of the producer:
2. **Dispositif à injection**
Giving-set

Dispositif pour l'utilisation de l'**albumine humaine**.
Giving-set for the administration of **human albumin**.

ANNEXE 4 (suite 3)
ANNEX 4 (continued 3)

CONSEIL DE L'EUROPE
COUNCIL OF EUROPE

*Accord européen relatif à l'échange
de substances thérapeutiques d'origine humaine*

*European Agreement on the exchange
of therapeutic substances of human origin*

1. Nom du producteur:
Name of the producer:
2. **Eau distillée, stérile et apyrogène**
Sterile, pyrogen-free, distilled water
Pour la reconstitution de l'**albumine humaine desséchée.**
For the reconstitution of **dried human albumin.**
3. Quantité: ml.
Quantity:

ANNEXE 5 AU PROTOCOLE
ANNEX 5 TO THE PROTOCOL

CONSEIL DE L'EUROPE
COUNCIL OF EUROPE

*Accord européen relatif à l'échange
de substances thérapeutiques d'origine humaine*
*European Agreement on the exchange
of therapeutic substances of human origin*

1. Nom du producteur:
Name of the producer:
2. **Gamma globuline humaine desséchée**
Dried human gamma globulin
3. Numéro du lot:
Batch number:
4. Gamma globuline: grammes
Gamma globulin : grams
Autres substances ajoutées,
Other material introduced,
nature: , .. %
5. Date de préparation:
Date of preparation:
Date de péremption:
Date of expiry:
6. Reconstituer avec ml. d'eau distillée, stérile et apyrogène.
To reconstitute with ml. sterile, pyrogen-free, distilled
water.

- | |
|--|
| <ol style="list-style-type: none">7. <i>Protéger de la lumière et conserver à une température inférieure à 20° C.</i>
<i>Store, protected from light, below 20° C.</i>8. <i>A injecter immédiatement après la reconstitution.</i>
<i>To be used immediately after reconstitution.</i>9. <i>Ne pas injecter par voie intraveineuse.</i>
<i>Not for intravenous injection.</i> |
|--|

ANNEXE 5 (suite 1)
ANNEX 5 (continued 1)

CONSEIL DE L'EUROPE
COUNCIL OF EUROPE

*Accord européen relatif à l'échange
de substances thérapeutiques d'origine humaine*

*European Agreement on the exchange
of therapeutic substances of human origin*

1. Nom du producteur:
Name of the producer:
2. **Gamma globuline humaine liquide**
Liquid human gamma globulin
3. Numéro du lot:
Batch number:
4. Gamma globuline: grammes
Gamma globulin : grams
Autres substances ajoutées,
Other material introduced,
nature: , .. %
5. Date de préparation:
Date of preparation:
Date de péremption:
Date of expiry:

- | |
|--|
| <p>6. <i>Protéger de la lumière et conserver de + 4° C à + 6° C.</i>
<i>Store, protected from light, at + 4° C to + 6° C.</i></p> <p>7. <i>Ne pas injecter par voie intraveineuse.</i>
<i>Not for intravenous injection.</i></p> |
|--|

ANNEXE 5 (suite 2)
ANNEX 5 (continued 2)

CONSEIL DE L'EUROPE
COUNCIL OF EUROPE

*Accord européen relatif à l'échange
de substances thérapeutiques d'origine humaine*

*European Agreement on the exchange
of therapeutic substances of human origin*

1. Nom du producteur:
Name of the producer:
2. **Eau distillée, stérile et apyrogène**
Sterile, pyrogen-free, distilled water
Pour la reconstitution de la **gamma globuline humaine des-**
séchée.
For the reconstitution of **dried human gamma globulin.**
3. Quantité: ml.
Quantity: ml.

ANNEXE 6 AU PROTOCOLE
ANNEX 6 TO THE PROTOCOL

CONSEIL DE L'EUROPE
COUNCIL OF EUROPE

*Accord européen relatif à l'échange
de substances thérapeutiques d'origine humaine*

*European Agreement on the exchange
of therapeutic substances of human origin*

1. Nom du producteur:
Name of the producer:
2. **Fibrinogène humain**
Human fibrinogen
3. Numéro du lot:
Batch number:
4. Fibrinogène: grammes
Fibrinogen : grams
Autres substances ajoutées,
Other material introduced,
nature:, .. %
5. Date de préparation:
Date of preparation:
Date de péremption:
Date of expiry:
6. Reconstituer avec ml. d'eau distillée, stérile et apyrogène.
To reconstitute with ml. sterile, pyrogen-free, distilled
water.

7. *Protéger de la lumière et conserver à une température inférieure à 20° C.*

Store, protected from light, below 20° C.

8. *A injecter immédiatement après la reconstitution.*

To be used immediately after reconstitution.

ANNEXE 6 (suite)
ANNEX 6 (continued)

CONSEIL DE L'EUROPE
COUNCIL OF EUROPE

*Accord européen relatif à l'échange
de substances thérapeutiques d'origine humaine*

*European Agreement on the exchange
of therapeutic substances of human origin*

1. Nom du producteur:
Name of the producer:
2. **Eau distillée, stérile et apyrogène**
Sterile, pyrogen-free, distilled water
Pour la reconstitution du **fibrinogène humain.**
For the reconstitution of **human fibrinogen.**
3. Quantité: ml.
Quantity:

C. VERTALING**Europese Overeenkomst betreffende de uitwisseling van geneesmiddelen van menselijke oorsprong**

De Regeringen voor welke deze Overeenkomst is ondertekend, Leden van de Raad van Europa,

Overwegende dat geneesmiddelen van menselijke oorsprong uiteraard slechts door toedoen van de menselijke donor kunnen worden verkregen en derhalve slechts in beperkte hoeveelheden beschikbaar zijn;

Overwegende dat het in hoge mate wenselijk is dat de lid-staten, in een geest van Europese saamhorigheid, elkaar helpen door deze geneesmiddelen te verschaffen, indien de noodzakelijkheid zich daartoe doet gevoelen;

Overwegende dat dergelijke wederzijdse hulp alleen mogelijk is, indien de eigenschappen en het gebruik van deze geneesmiddelen onderworpen zijn aan door de lid-staten gemeenschappelijk vast te stellen regelen en indien voor de invoer van deze geneesmiddelen de nodige faciliteiten en vrijstellingen worden verleend;

Zijn het volgende overeengekomen:

Artikel 1

Voor de toepassing van deze Overeenkomst wordt onder „geneesmiddelen van menselijke oorsprong” verstaan menselijk bloed en daaruit bereide produkten.

De bepalingen van deze Overeenkomst kunnen door een briefwisseling tussen twee of meer Overeenkomstsluitende Partijen worden uitgebreid tot andere geneesmiddelen van menselijke oorsprong.

Artikel 2

De Overeenkomstsluitende Partijen verbinden zich, zo zij over een voldoende voorraad voor eigen behoeften beschikken, om geneesmiddelen van menselijke oorsprong ter beschikking te stellen van andere Partijen die deze dringend nodig hebben, en dat slechts tegen betaling van de kosten van het verwerven, bereiden en verzenden van bedoelde geneesmiddelen.

Artikel 3

Geneesmiddelen van menselijke oorsprong zullen ter beschikking van de andere Overeenkomstsluitende Partijen worden gesteld onder de uitdrukkelijke voorwaarde, dat er geen winst op wordt gemaakt, dat zij alleen voor geneeskundige doeleinden zullen worden gebruikt en dat zij slechts aan de door de betrokken Regeringen aangewezen instellingen zullen worden afgeleverd.

Artikel 4

De Overeenkomstsluitende Partijen zullen verklaren, dat aan de minimum voorschriften betreffende de eigenschappen van de geneesmiddelen en aan de regelingen betreffende hun etikettering, verpakking en verzending, zoals bepaald in het Protocol bij deze Overeenkomst, is voldaan.

Zij zullen zich bovendien houden aan de regelen welke zij hebben aanvaard betreffende de internationale standaardisatie op dit gebied.

Elke zending van geneesmiddelen van menselijke oorsprong dient vergezeld te gaan van een verklaring, dat zij zijn bereid overeenkomstig de voorschriften van het Protocol. Deze verklaring dient te zijn gebaseerd op het model vervat in Bijlage I bij het Protocol.

Het Protocol en zijn Bijlagen kunnen door de Regeringen van Partijen bij deze Overeenkomst worden gewijzigd of aangevuld.

Artikel 5

De Overeenkomstsluitende Partijen zullen alle nodige maatregelen treffen ten einde de hun door andere Partijen ter beschikking gestelde geneesmiddelen vrij te stellen van alle invoerrechten.

Zij zullen eveneens alle nodige maatregelen treffen ten einde de snelle aflevering van deze geneesmiddelen, langs de meest rechtstreekse weg, aan de in artikel 3 van deze Overeenkomst bedoelde geadresseerden te bewerkstelligen.

Artikel 6

De Overeenkomstsluitende Partijen zullen elkaar, door bemiddeling van de Secretaris-Generaal van de Raad van Europa, een lijst doen toekomen van de instellingen die bevoegd zijn tot het afgeven van de verklaringen als bedoeld in artikel 4 van deze Overeenkomst.

Zij zullen elkaar eveneens een lijst van de tot het distribueren van ingevoerde geneesmiddelen van menselijke oorsprong bevoegde instellingen toezenden.

Artikel 7

Deze Overeenkomst staat open voor ondertekening voor de Leden van de Raad van Europa, die Partij bij de Overeenkomst kunnen worden door:

- (a) ondertekening zonder voorbehoud van bekrachtiging, of
- (b) ondertekening onder voorbehoud van bekrachtiging gevolgd door bekrachtiging.

De akten van bekrachtiging zullen worden nedergelegd bij de Secretaris-Generaal van de Raad van Europa.

Artikel 8

Deze Overeenkomst zal in werking treden op de eerste dag van de maand na de datum waarop drie Leden van de Raad, overeenkomstig het in artikel 7 bepaalde, deze Overeenkomst zonder voorbehoud van bekrachtiging hebben ondertekend of haar hebben bekrachtigd.

Ten aanzien van ieder Lid dat de Overeenkomst op latere datum ondertekent zonder voorbehoud van bekrachtiging, of haar bekrachtigt, zal deze Overeenkomst in werking treden op de eerste dag van de maand na die ondertekening of nederlegging van de akte van bekrachtiging.

Artikel 9

Het Comité van Ministers van de Raad van Europa kan een niet tot de Raad van Europa behorende Staat uitnodigen tot deze Overeenkomst toe te treden. De toetreding wordt van kracht op de eerste dag van de maand na de nederlegging van de akte van toetreding bij de Secretaris-Generaal van de Raad van Europa.

Artikel 10

De Secretaris-Generaal van de Raad van Europa geeft aan de Leden en aan de toetredende Staten kennis van:

(a) de datum van inwerkingtreding van deze Overeenkomst en de namen van de Leden die haar hebben ondertekend zonder voorbehoud van bekrachtiging of haar hebben bekrachtigd;

(b) de nederlegging van iedere akte van toetreding overeenkomstig artikel 9;

(c) elke overeenkomstig artikel 11 ontvangen kennisgeving en de datum waarop deze van kracht wordt;

(d) elke wijziging van het Protocol en de bijbehorende Bijlagen ingevolge het bepaalde in artikel 4, vierde lid.

Artikel 11

Deze Overeenkomst blijft voor onbepaalde tijd van kracht.

Elke Overeenkomstsluitende Partij kan haar toepassing van deze Overeenkomst beëindigen met inachtneming van een opzeggings-termijn van één jaar door middel van een daartoe strekkende kennisgeving aan de Secretaris-Generaal van de Raad van Europa.

Ten blijk van de ondergetekenden, daartoe behoorlijk gemachtigd door hun onderscheidene Regeringen, deze Overeenkomst hebben getekend.

Gedaan te Parijs, de 15de december 1958, in de Franse en de Engelse taal, zijnde beide teksten gelijkelijk authentiek, in een enkel exemplaar dat zal worden nedergelegd in het archief van de Raad

van Europa. De Secretaris-Generaal zal gewaarmerkte afschriften doen toekomen aan elke ondertekenende of toetredende Regering.

(Voor de ondertekeningen zie na de Engelse en Franse tekst, blz. 8 e.v.).

De vertaling van het voorbehoud gesteld boven de handtekening van de Zweedse gevolmachtigde luidt als volgt:

„Ter gelegenheid van het ondertekenen van deze Overeenkomst verklaart de Regering van Zweden, dat zij de bepalingen van de Overeenkomst en van het Protocol slechts aanvaardt voor zover deze betrekking hebben op menselijk bloed.”

De vertaling van de voor Nederland bij de ondertekening afgelegde verklaring luidt als volgt:

„De toepasselijkheid van de Overeenkomst op de niet-Europese gebieden van het Koninkrijk is afhankelijk van de toestemming van de Regeringen van die gebieden.”

PROTOCOL BIJ DE OVEREENKOMST

DEEL I

Algemene voorschriften

A. Etikettering

Elk receptaculum of toedieningssysteem wordt voorzien van een etiket waarop de bijbehorende gegevens in de Engelse en de Franse taal zijn vermeld, volgens model als aangegeven in Bijlagen 2 tot en met 6 van het Protocol.

B. Verpakking en verzending

Menselijk bloed behoort in een zodanige verpakking te worden verzonden, dat gedurende de periode van transport een temperatuur van 4° tot 6° C gehandhaafd blijft.

Dit geldt niet voor de verder in het Protocol genoemde, uit bloed bereide produkten.

C. Produkten en apparatuur

De produkten en de apparatuur, gepreciseerd in deel II van dit Protocol, dienen steriel, pyrogeenvrij en niet-toxisch te zijn.

Het verdient aanbeveling bij elke zending het betreffende produkt te voorzien van de benodigde apparatuur en bovendien bij de gedroogde produkten het oplosmiddel te voegen.

DEEL II

Bijzondere voorschriften**1. Menselijk bloed**

Onder menselijk bloed wordt verstaan bloed dat is afgenomen bij de gezonde mens en waaraan een daartoe geëigend antistollingsmiddel is toegevoegd.

Het bloed wordt niet afgenomen bij een individu

a) van wie bekend is dat hij lijdende is of geleden heeft aan syfilis, of

b) bij wie de serologische reacties op syfilis geen negatieve uitkomsten hebben opgeleverd, of

c) die besmet is met enigerlei ziekte welke door bloedtransfusie kan worden overgebracht, voorzover dit is na te gaan door medisch onderzoek of door bestudering van de anamnese.

Het bloed wordt aseptisch afgenomen en door een gesloten systeem van steriele buizen in een steriele fles geleid, waarin vóór sterilisatie van de fles het antistollingsmiddel is gebracht. De gebruikte apparatuur moet pyrogeenvrij zijn. Nadat het bloed is afgenomen, wordt de fles onmiddellijk afgesloten en gekoeld tot een temperatuur van 4° tot 6° C. De fles wordt daarna niet meer geopend vóór verzending naar een der lid-staten.

Het bloed wordt opgevangen in een zure citraat-glucose oplossing. Antiseptische of bacteriostatische stoffen mogen niet worden toegevoegd. Het volumen van de antistollingsvloeistof mag niet meer bedragen dan 22 % van de hoeveelheid afgenomen bloed; het hemoglobinegehalte mag niet lager zijn dan 9,7 gr/ %.

Bloedgroepen. — De bloedgroep van het ABO systeem is bepaald door onderzoek van de rode bloedcellen en van het serum; de Rhesusfactor is bepaald door onderzoek van de rode bloedcellen waarvoor een afzonderlijk bloed specimen van de donor is gebruikt. Wanneer een nationaal gestandaardiseerde of aanbevolen techniek bestaat voor het bloedgroepenonderzoek, dient deze te worden toegepast.

Wijze van bewaren. — Menselijk bloed wordt bewaard in een steriele fles, welke zodanig is afgesloten dat er geen micro-organismen kunnen binnendringen. Het bloed wordt bewaard bij een temperatuur van 4° tot 6° C totdat het wordt gebruikt, met uitzondering van de perioden nodig voor onderzoek en transport bij hogere temperaturen; een dergelijke periode mag echter niet langer duren dan 30 minuten; daarna moet het bloed onmiddellijk weer worden gekoeld van 4° tot 6° C.

Etikettering. — Op het etiket van de fles is vermeld:

1. de bloedgroep ABO;
2. de Rhesusfactor; Rhesuspositief of Rhesusnegatief.

De term Rhesusnegatief worde slechts gebezigd, wanneer de afwezigheid van de antigenen C, D en E is vastgesteld door onderzoek met de specifieke testsera. Alle andere bloedmonsters worden als Rhesuspositief genoteerd;

3. de totale hoeveelheid bloed, de hoeveelheid en samenstelling van het antistollingsmiddel;
4. de datum van afneming en de vervaldatum;
5. de voorschriften voor het bewaren van het bloed;
6. dat de inhoud niet mag worden gebruikt, indien deze enig teken van bederf vertoont.

2. Gedroogd menselijk bloedplasma

Gedroogd menselijk bloedplasma wordt bereid door de bovenstaande vloeistof, welke van menselijk bloed wordt afgescheiden door centrifugeren of sedimenteren te drogen. De titer van de antistoffen anti-A en anti-B, zowel natuurlijk voorkomend als immuun, mag niet hoger zijn dan 32.

Om ongewenste reacties tengevolge van produkten van bacteriegroei in het plasma te vermijden mag geen enkele fles bloed die verschijnselen vertoont van bacteriële besmetting, worden gebruikt voor de bereiding van plasma en wordt van ieder plasma-mengsel een steriliteitsproef verricht door tenminste 10 ml hiervan te kweken.

Tijdens de bereiding mogen geen antiseptica of bacteriostatica worden toegevoegd.

Teneinde het risico van overbrenging van serum hepatitis zoveel mogelijk te beperken, dient het plasma te worden bereid uit mengsels welke zijn samengesteld uit het plasma van ten hoogste 12 donors, of dient een andere methode te worden toegepast, waarvan is bevestigd, dat deze het risico in dezelfde mate beperkt.

Het plasma wordt gedroogd door de vriesdroogmethode, of op enige andere wijze welke denaturatie van eiwitten voorkomt en welke een produkt oplevert dat gemakkelijk oplosbaar is in een hoeveelheid water gelijk aan de hoeveelheid vloeistof waaruit de droge stof werd bereid. Opgelost in een hoeveelheid water gelijk aan de hoeveelheid vloeistof waaruit de droge stof werd bereid, moet de oplossing tenminste 4,5 volumens % eiwit bevatten en mag zij geen zichtbare tekenen van produkten van hemolyse vertonen.

Oplosbaarheid in water. — Wanneer een hoeveelheid water gelijk aan het volumen van de vloeistof waaruit het monster werd bereid aan het plasma wordt toegevoegd, behoort de droge stof binnen 10 minuten bij een temperatuur van 15° tot 20° C volledig te zijn opgelost.

Identificatie. — Wanneer een gegeven hoeveelheid plasma wordt opgelost in een hoeveelheid water gelijk aan het volumen van de vloeistof waaruit deze hoeveelheid werd bereid, dient de oplossing aan de volgende proeven te beantwoorden:

1. Met specifieke antisera door middel van precipitatie technieken mogen uitsluitend menselijke serumewitten worden aangetoond.

2. Door toevoeging van een geëigende hoeveelheid thrombine of calciumchloride aan 1 ml plasma treedt stolling op, welke kan worden versneld door incubatie bij 37° C.

Gewichtsverlies door droging. — Indien gedroogd boven fosforpentoxyde bij ten hoogste 0,02 mm kwikdruk mag na 24 uur niet meer dan 0,5 percent gewichtsverlies optreden.

Steriliteit. — Het opgeloste eindprodukt behoort steriel te zijn, indien dit bacteriologisch wordt onderzocht volgens een algemeen erkende methode.

Wijze van bewaren. — Gedroogd menselijk bloedplasma dient te worden bewaard onder stikstof of in vacuo, in een steriele fles, welke zodanig is afgesloten, dat geen micro-organismen kunnen binnendringen en dat, voorzover mogelijk, de inhoud is gevrijwaard tegen vocht; het plasma wordt beschermd tegen licht en bewaard bij een temperatuur lager dan 20° C.

Etikettering. — Op het etiket van de fles is aangegeven:

1. de aard en het gehalte van het antistollingsmiddel en van eventueel toegevoegde andere stoffen;
2. de hoeveelheid van het oplosmiddel, die benodigd is om het oorspronkelijke volumen van het vloeibare plasma te verkrijgen;
3. het minimale eiwitgehalte van het heropgeloste vloeibare plasma;
4. de datum van bereiding en de vervaldatum;
5. voorschriften voor het bewaren;
6. dat het opgeloste vloeibare plasma onmiddellijk na het oplossen moet worden gebruikt.

3. Menselijk albumine

Menselijk albumine is een produkt bereid uit die eiwitcomponent welke ongeveer 60 % van het totale eiwitgehalte van menselijk bloedplasma uitmaakt. Het bereidingsproces behoort zodanig te zijn dat het eindprodukt voldoet aan de hiernavolgende eisen. Ongeacht of het eindprodukt vloeibaar of gedroogd is, dient het albumine na toevoeging van een daartoe geëigende stabilisator tijdens het bereidingsproces gedurende 10 uur op 60° C \pm 0,5° C in vloeibare staat

te worden verhit teneinde de verwekker van serumhepatitis te inactiveren. Tijdens het bereidingsproces mogen geen antiseptica of bacteriostatica worden toegevoegd. Indien het eindprodukt volgens de vriesmethode gedroogd is, dient dit tenminste 95 % eiwit te bevatten. Indien het eindprodukt een oplossing is, moet deze tenminste 20 % eiwit bevatten en mag zij geen zichtbare troebeling vertonen gedurende de aangegeven houdbaarheidstermijn.

Oplosbaarheid van het gedroogde produkt. — Na toevoeging van zoveel water als nodig is om een 20%-ige oplossing te verkrijgen behoort het albumine volledig oplosbaar te zijn.

Stabiliteit. — De relatieve viscositeit ten opzichte van water van 6,25 % oplossing van menselijk albumine, bepaald bij 37° C, mag niet meer dan 5 % toenemen bij verhitting gedurende 10 uur op 60° C.

Identificatie

1. Met specifieke antisera door middel van precipitatie technieken mogen uitsluitend menselijke plasma-eiwitten worden aangeëend.

2. Bij onderzoek onder geëigende omstandigheden met behulp van de vrije electroforese techniek moet blijken, dat tenminste 95 % der eiwitten een loopsnelheid hebben gelijk aan die van de albumine-component uit normaal menselijk plasma.

Steriliteit. — Het eindprodukt behoort steriel te zijn, indien dit bacteriologisch wordt onderzocht volgens een algemeen erkende methode.

Natriumgehalte. — Het natriumgehalte mag niet hoger zijn dan 750 mg per 100 ml van een 25 % albumine-oplossing. In zout-arm albumine mag het natriumgehalte niet hoger zijn dan 325 mg per 100 ml van een 25 % oplossing.

Zuurgraad. — Na verdunning van de albumine-oplossing tot een eiwitconcentratie van 1 %, behoort de pH $6,9 \pm 0,4$ te zijn.

Vochtgehalte. — Indien gedroogd boven fosforpentoxyde bij ten hoogste 0,02 mm kwikdruk mag na 24 uur niet meer dan 0,5 % gewichtsverlies optreden.

Wijze van bewaren. — Gedroogd menselijk albumine dient te worden bewaard onder stikstof of in vacuo, in een steriele fles, welke zodanig is afgesloten dat geen micro-organismen kunnen binnendringen en dat, voorzover mogelijk, de inhoud is gevrijwaard tegen vocht; het albumine wordt beschermd tegen licht en bewaard bij een temperatuur lager dan 20° C.

Vloeibaar menselijk albumine dient te worden bewaard in een steriele fles, welke zodanig is afgesloten, dat geen micro-organismen kunnen binnendringen; het produkt wordt beschermd tegen licht en bewaard bij een temperatuur van 4° tot 6° C.

Etikettering. — Op het etiket van de fles is vermeld:

1. de hoeveelheid menselijk albumine, de aard en het gehalte van eventueel toegevoegde andere stoffen;
2. de hoeveelheid natrium;
3. de datum van bereiding en de vervaldatum;
4. de voorschriften voor het bewaren;
5. indien het eindprodukt vloeibaar is, de vermelding: „slechts toedienen, indien de vloeistof helder en vrij van neerslag is”;
6. indien het eindprodukt gedroogd is, de vermelding: „onmiddellijk na het oplossen gebruiken”.

4. Menselijk gammaglobuline. (Deze voorschriften hebben geen betrekking op gammaglobuline bereid uit menselijke placentaë).

Menselijk gammaglobuline is een eiwitprodukt, bereid uit menselijk bloed, dat de antistoffen bevat, die normaal in het bloed van volwassenen voorkomen. Het wordt verkregen uit een mengsel van vloeibaar plasma afkomstig van tenminste 1000 donors.

Het bereidingsproces behoort zodanig te zijn, dat het produkt voldoet aan de hiernavolgende eisen en dat overbrenging van serumhepatitis door het eindprodukt wordt voorkomen. Tijdens het bereidingsproces mogen geen antiseptica of bacteriostatica worden toegevoegd.

Indien het eindprodukt wordt afgeleverd in volgens de vriesmethode gedroogde vorm, behoort dit tenminste 95 % eiwit te bevatten. Indien het wordt afgeleverd in vloeibare vorm, behoort deze oplossing tenminste 10 % eiwit te bevatten.

Oplosbaarheid van het gedroogde produkt. — Na toevoeging van een hoeveelheid water voldoende voor het verkrijgen van een 10 %-ige oplossing moet het produkt volledig oplosbaar zijn.

Identificatie

1. Met specifieke antisera door middel van precipitatie technieken mogen uitsluitend menselijke plasma-eiwitten worden aangetoond.

2. Bij onderzoek onder geëigende omstandigheden met behulp van de vrije elektroforese techniek moet blijken, dat tenminste 95 % der eiwitten een loop snelheid hebben gelijk aan die van de gamma componenten der globulinen uit normaal menselijk plasma.

Steriliteit. — Het eindprodukt behoort steriel te zijn, indien dit bacteriologisch wordt onderzocht volgens een algemeen erkende methode.

Stabiliteit. — Zowel vóór als na verhitting gedurende 7 dagen op 37° C mag het vloeibare eindprodukt of de opgeloste droge stof geen zichtbare tekenen van neerslag of troebeling vertonen. Bovendien mag na verhitting gedurende 4 uur op 57° C geen zichtbare gelvorming optreden.

Gewichtsverlies door droging: — Indien gedroogd boven fosfortoxyde bij ten hoogste 0,02 mm kwikdruk mag na 24 uur niet meer dan 0,5 % gewichtsverlies optreden.

Wijze van bewaren. — Gedroogd menselijk gammaglobuline dient te worden bewaard onder stikstof of in vacuo, in een steriele fles, welke zodanig is afgesloten, dat geen micro-organismen kunnen binnendringen en dat, voorzover mogelijk, de inhoud is gevrijwaard tegen vocht; het wordt beschermd tegen licht en bewaard bij een temperatuur lager dan 20° C.

Vloeibaar menselijk gammaglobuline dient te worden bewaard in een steriele fles, welke zodanig is afgesloten, dat geen micro-organismen kunnen binnendringen; het produkt wordt beschermd tegen licht en bewaard bij een temperatuur van 4° tot 6° C.

Etikettering. — Op het etiket van de fles is vermeld:

1. de hoeveelheid menselijk gammaglobuline en de aard en het gehalte van eventueel toegevoegde andere stoffen;
2. bij het gedroogde produkt, de hoeveelheid en samenstelling van het oplosmiddel;
3. de datum van bereiding en de vervaldatum;
4. de voorschriften voor het bewaren;
5. „niet bestemd voor intraveneuze toediening”;
6. bij het gedroogde produkt: „onmiddellijk na het oplossen gebruiken”.

5. Menselijk fibrinogeen

Menselijk fibrinogeen is een gedroogd produkt van die oplosbare component uit vloeibaar menselijk plasma welke na toevoeging van thrombine wordt omgezet in fibrine. Het bereidingsproces behoort zodanig te zijn, dat het eindprodukt voldoet aan de hiernavolgende eisen en dat de kans op overbrenging van serumhepatitis tot een minimum wordt teruggebracht.

Tijdens de bereiding mogen geen antiseptica of bacteriostatica worden toegevoegd. Het eindprodukt wordt volgens de vriesmethode gedroogd. Het stolsel dat gevormd wordt door toevoeging

van thrombine moet tenminste 60 % van het totale eiwitgehalte bevatten.

Oplosbaarheid. — Na toevoeging van de juiste hoeveelheid van het voorgeschreven oplosmiddel dient het fibrinogeen oplosbaar te zijn en een kleurloze oplossing te geven.

Identificatie

1. Met specifieke antisera door middel van precipitatie technieken mogen uitsluitend menselijke plasma-eiwitten worden aangetoond.

2. Onmiddellijk na het oplossen heeft het produkt de eigenschap na toevoeging van thrombine te stollen.

Steriliteit. — Het eindprodukt behoort steriel te zijn, indien dit bacteriologisch wordt onderzocht volgens een algemeen erkende methode.

Gewichtsverlies door droging. — Indien gedroogd boven fosforpentoxyde bij ten hoogste 0,02 mm kwikdruk mag na 24 uur niet meer dan 0,5 % gewichtsverlies optreden.

Wijze van bewaren. — Menselijk fibrinogeen dient te worden bewaard onder stikstof of in vacuo, in een steriele fles, welke zodanig is afgesloten, dat geen micro-organismen kunnen binnendringen en dat, voorzover mogelijk, de inhoud is gevrijwaard tegen vocht. Het fibrinogeen wordt beschermd tegen licht en bewaard bij de voorgeschreven temperatuur.

Etikettering. — Op het etiket van de fles is aangegeven:

1. de hoeveelheid fibrinogeen en de aard en het gehalte van eventueel toegevoegde andere stoffen;
 2. de hoeveelheid en de samenstelling van het oplosmiddel;
 3. de datum van bereiding en de vervaldatum;
 4. de voorschriften voor het bewaren;
 5. dat het produkt onmiddellijk na het oplossen moet worden gebruikt.
-

BIJLAGE 1 BIJ HET PROTOCOL

RAAD VAN EUROPA

Europese Overeenkomst betreffende de uitwisseling van geneesmiddelen van menselijke oorsprong

Verklaring

NIET VAN DE ZENDING VERWIJDEREN

....., 19....
(plaats) (datum)

Aantal
pakketten
.....
.....

Gemerkt
.....
.....

Batch nr.
.....
.....

Ondergetekende verklaart, dat de zending gespecificeerd in de marge
bereidt onder verantwoordelijkheid van,
instelling als bedoeld in artikel 6 van de Overeenkomst, in overeenstemming is met de voorschriften van het Protocol behorend bij de Overeenkomst en dat deze zending onmiddellijk kan worden afgeleverd aan
de geadresseerde (naam en plaats)

(stempel) (ondertekening) (functie)

BIJLAGE 2 BIJ HET PROTOCOL

RAAD VAN EUROPA

Europese Overeenkomst betreffende de uitwisseling van geneesmiddelen van menselijke oorsprong

1. Naam van de producent:
2. **Menselijk bloed**
3. Referentienummer:
4. Bloedgroep:
5. Rhesusfactor

positief
negatief
6. ml antistollingsvloeistof
 % glucose
 % dinatriumcitraat
 ml. bloed
7. Datum van afneming:
 Vervaldatum:

8. *Bewaren bij $+4^{\circ}$ tot $+6^{\circ}$ C.*
9. *Niet gebruiken indien het bloed enig teken van bederf vertoont (hemolyse).*

BIJLAGE 2 (vervolg)

RAAD VAN EUROPA

Europese Overeenkomst betreffende de uitwisseling van geneesmiddelen van menselijke oorsprong

1. Naam van de producent:

2. **Toedieningssysteem**

Systeem voor het toedienen van **menselijk bloed**.

BIJLAGE 3 BIJ HET PROTOCOL

RAAD VAN EUROPA

Europese Overeenkomst betreffende de uitwisseling van geneesmiddelen van menselijke oorsprong

1. Naam van de producent:
2. **Gedroogd menselijk bloedplasma**
3. Referentienummer:
4. Het opgeloste plasma bevat:
.... % glucose
.... % dinatriumcitraat
5. Oplossen in ml steriel en pyrogeenvrij gedistilleerd water
6. Eiwitgehalte: %
7. Datum van bereiding:
Vervaldatum:

- | |
|--|
| <ol style="list-style-type: none">8. <i>Beschermen tegen licht en bewaren bij een temperatuur lager dan 20° C.</i>9. <i>Onmiddellijk na het oplossen gebruiken.</i> |
|--|

BIJLAGE 3 (vervolg 1)

RAAD VAN EUROPA

Europese Overeenkomst betreffende de uitwisseling van geneesmiddelen van menselijke oorsprong

1. Naam van de producent:

2. **Toedieningssysteem**

Systeem voor het toedienen van **menselijk bloedplasma**.

BIJLAGE 3 (vervolg 2)

RAAD VAN EUROPA

Europese Overeenkomst betreffende de uitwisseling van geneesmiddelen van menselijke oorsprong

1. Naam van de producent:
2. **Steriel en pyrogeenvrij gedistilleerd water**
voor het oplossen van **gedroogd menselijk bloedplasma.**
3. Hoeveelheid ml

BIJLAGE 4 BIJ HET PROTOCOL

RAAD VAN EUROPA

Europese Overeenkomst betreffende de uitwisseling van geneesmiddelen van menselijke oorsprong

1. Naam van de producent:
2. **Gedroogd menselijk albumine**
3. Batch nummer:
4. Albumine: gram
Stabilisator,
aard:, %
Natrium: gram
5. Datum van bereiding:
Vervaldatum:
6. Oplossen in ml steriel en pyrogeenvrij gedistilleerd water.

7. *Beschermen tegen licht en bewaren bij een temperatuur lager dan 20° C.*

8. *Onmiddellijk na het oplossen gebruiken.*

BIJLAGE 4 (vervolg 1)

RAAD VAN EUROPA

Europese Overeenkomst betreffende de uitwisseling van geneesmiddelen van menselijke oorsprong

1. Naam van de producent:
 2. **Vloeibaar menselijk albumine**
 3. Batch nummer:
 4. Albumine: gram
Stabilisator,
aard:, %
Natrium: gram
 5. Datum van bereiding:
Vervaldatum:
6. *Beschermen tegen licht en bewaren bij + 4° tot + 6° C.*
 7. *Slechts toedienen, indien de vloeistof helder en vrij van neerslag is.*

BIJLAGE 4 (vervolg 2)

RAAD VAN EUROPA

Europese Overeenkomst betreffende de uitwisseling van geneesmiddelen van menselijke oorsprong

1. Naam van de producent:

2. **Toedieningssysteem**

Systeem voor het toedienen van **menselijk albumine**.

BIJLAGE 4 (vervolg 3)

RAAD VAN EUROPA

Europese Overeenkomst betreffende de uitwisseling van geneesmiddelen van menselijke oorsprong

1. Naam van de producent:
2. **Steriel en pyrogeenvrij gedistilleerd water**
voor het oplossen van **gedroogd menselijk albumine.**
3. Hoeveelheid: ml.

BIJLAGE 5 BIJ HET PROTOCOL

RAAD VAN EUROPA

Europese Overeenkomst betreffende de uitwisseling van geneesmiddelen van menselijke oorsprong

1. Naam van de producent:
2. **Gedroogd menselijk gammaglobuline**
3. Batch nummer:
4. Gammaglobuline: gram
Andere stoffen toegevoegd,
aard:, %
5. Datum van bereiding:
Vervaldatum:
6. Oplossen in ml steriel en pyrogeenvrij gedistilleerd water.

- | |
|---|
| <ol style="list-style-type: none">7. <i>Beschermen tegen licht en bewaren bij een temperatuur lager dan 20° C.</i>8. <i>Onmiddellijk na het oplossen gebruiken.</i>9. <i>Niet bestemd voor intraveneuze toediening.</i> |
|---|

BIJLAGE 5 (vervolg I)

RAAD VAN EUROPA

Europese Overeenkomst betreffende de uitwisseling van geneesmiddelen van menselijke oorsprong

1. Naam van de producent:
2. **Vloeibaar menselijk gammaglobuline**
3. Batch nummer:
4. Gammaglobuline: gram
Andere stoffen toegevoegd,
aard:, %
5. Datum van bereiding:
Vervaldatum:

- | |
|---|
| <ol style="list-style-type: none">6. <i>Beschermen tegen licht en bewaren bij + 4° tot + 6° C.</i>7. <i>Niet bestemd voor intraveneuze toediening.</i> |
|---|

BIJLAGE 5 (vervolg 2)

RAAD VAN EUROPA

*Europese Overeenkomst betreffende de uitwisseling van
geneesmiddelen van menselijke oorsprong*

1. Naam van de producent:
2. **Steriel en pyrogeenvrij gedistilleerd water**
voor het oplossen van **gedroogd menselijk gammaglobuline.**
3. Hoeveelheid: ml.

BIJLAGE 6 BIJ HET PROTOCOL

RAAD VAN EUROPA

Europese Overeenkomst betreffende de uitwisseling van geneesmiddelen van menselijke oorsprong

1. Naam van de producent:
2. **Menselijk fibrinogeen**
3. Batch nummer:
4. Fibrinogeen: gram
Andere stoffen toegevoegd,
aard:, %
5. Datum van bereiding:
Vervaldatum:
6. Oplossen in ml steriel en pyrogeenvrij gedistilleerd water.

7. *Beschermen tegen licht en bewaren bij een temperatuur lager dan 20° C.*

8. *Onmiddellijk na het oplossen gebruiken.*

BIJLAGE 6 (vervolg)

RAAD VAN EUROPA

*Europese Overeenkomst betreffende de uitwisseling van
geneesmiddelen van menselijke oorsprong*

1. Naam van de producent:
2. **Steriel en pyrogeenvrij gedistilleerd water**
voor het oplossen van **menselijk fibrinogeen.**
3. Hoeveelheid: ml.

D. GOEDKEURING

De Overeenkomst, met Bijlagen, behoeft ingevolge artikel 60, lid 2, der Grondwet de goedkeuring der Staten-Generaal, alvorens te kunnen worden bekrachtigd.

E. BEKRACHTIGING

Bekrachtiging van de Overeenkomst is voorzien in artikel 7.

G. INWERKINGTREDING

De bepalingen der Overeenkomst zijn ingevolge artikel 8, eerste lid, op 1 januari 1959 in werking getreden voor België, Ierland, Noorwegen en Zweden.

Voor wat betreft het Koninkrijk der Nederlanden is de toepasselijkheid der Overeenkomst op de niet-Europese gebieden van het Koninkrijk, krachtens de bij de ondertekening afgelegde verklaring, afhankelijk van de goedkeuring door de Regeringen van die gebieden.

J. GEGEVENS

Van het op 5 mei 1949 te Londen ondertekende Statuut van de Raad van Europa, welke Raad in de preambule en elders in de Overeenkomst wordt genoemd, is de tekst opgenomen in *Stb.* J 341; zie ook, laatstelijk, *Trb.* 1958, 102.

Uitgegeven de vijftiende september 1959.

De Minister van Buitenlandse Zaken a.i.,
J. DE QUAY.