

TRACTATENBLAD

VAN HET

KONINKRIJK DER NEDERLANDEN

JAARGANG 1974 Nr. 25

A. TITEL

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

B. TEKST

De tekst van Overeenkomst en Bijlagen is geplaatst in *Trb.* 1959, 118. Zie ook *Trb.* 1967, 142, *Trb.* 1969, 109, en *Trb.* 1971, 20. Het bij de Overeenkomst behorende Protocol benevens de Bijlagen 7, 8, 9 en 10 zijn in overeenstemming met artikel 4, vierde lid, van de Overeenkomst gewijzigd door het Comité van Ministers van de Raad van Europa tijdens de 218e bijeenkomst van de Plaatsvervangers, welke van 12 tot 16 februari 1973 te Straatsburg werd gehouden. De Engelse en de Franse tekst van het gewijzigde Protocol en van de gewijzigde Bijlagen luiden, blijkens een door de Secretaris-Generaal van de Raad van Europa opgesteld Proces-verbaal dd. 27 juli 1973, als volgt:

Protocol to the European Agreement on the Exchange of therapeutic substances of human origin

PART I

General Provisions

A. Labelling

A label printed in English and French, based on the appropriate model to be found in Annexes 2 to 10 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.

D. Freedom from toxicity of plastic blood transfusion equipment

Equipment shall comply with the provisions set out in Annex 11 to this Protocol.

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

PREMIÈRE PARTIE

Conditions générales

A. Etiquetage

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 10 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 inclus dans le Protocole.

C. Produits et accessoires

Les produits et accessoires mentionnés dans la IIème partie du présent Protocole seront stériles, apyrogènes et non toxiques.

Il est recommandé de joindre aux envois les accessoires nécessaires à l'administration ainsi que les solvants pour les produits secs.

D. Innocuité des appareillages de transfusion sanguine en matière plastique

Les appareillages doivent être conformes aux dispositions prévues à l'Annexe 11 au présent Protocole.

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 or hepatitis,
- (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 examination and the study of his antecedents, 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 until immediately before the blood is to be used.

The 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 g per 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 technique shall be used.

The term Rh negative is only to be used when specific tests have shown the absence of the antigens C, D, D^u and E. All other blood must be labelled Rh positive.

Blood exchange under this agreement should only be used for recipients of the corresponding ABO group.

Storage – Whole human blood shall be kept in a sterile container sealed so as to exclude micro-organisms and 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.

IIème 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 d'hépatite 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 simple examen médical et par l'étude de ses antécédents.

Le sang est prélevé aseptiquement, à travers un dispositif tubulaire clos et stérile, dans un récipient stérile dans lequel la solution anticoagulante a été placée avant sa stérilisation. 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 jusqu'au moment de son administration.

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 g. par 100 ml.

Groupe sanguin – 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.

Le terme Rh négatif doit être seulement utilisé quand les épreuves spécifiques ont montré l'absence des antigènes C, D, Du et E. Tous les autres sangs doivent être étiquetés Rh positif.

Le sang échangé aux termes de cet accord ne sera transfusé qu'à des sujets appartenant au groupe ABO correspondant.

Conservation – Le Sang Humain Total est maintenu dans le récipient stérile scellé 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 administration, 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 la température de 4° à 6°C.

Labelling – The label on the container shall give all the information shown on the model label (Annex 2). The Rhesus group shall be written as “Positive” or “Negative” or, in abbreviated form, “POS” or “NEG”.

2. *Dried Human Plasma*

Dried Human Plasma is prepared by drying the supernatant fluids which are separated by centrifuging or by sedimentation from quantities of Whole Human Blood.

During preparation no antiseptic or bacteriostatic or other substance shall be added. Dried Human Plasma shall be obtained by freeze-drying or by any other method which will avoid denaturation of proteins. The dried product shall be readily soluble in a quantity of water equal to the volume of the liquid from which the substance was prepared. The solution thus obtained must not contain less than 4.5% w/v of protein and must not show visible evidence of the products of haemolysis. The haemagglutinin titre shall not be greater than 1:32.

Dried Human Plasma prepared from one or two donations of blood

Donations shown to contain dangerous levels of iso-haemolysins (determined using a sample of fresh serum) or any immune haemagglutinins shall be excluded. Unless the plasma is pooled and frozen within 48 hours of collecting the blood, the sterility of each unit shall be tested by culturing not less than 10 ml.

Dried Human Plasma prepared from pools of more than two donations

Pools shown to contain dangerous levels of immune haemagglutinins or of iso-haemolysins shall be excluded. To avoid untoward effects due to the products of bacterial growth in the plasma no individual donation shall be used if there is any evidence of bacterial contamination, and the sterility of each pool shall be tested by culturing not less than 10 ml. To minimize the risk of transmitting serum hepatitis, plasma should be prepared from pools which should contain not more than twelve donations, or by any other method that has been shown to diminish the risk in comparable manner.

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 10 minutes at 15° to 20° C.

Etiquetage – L'étiquette du récipient doit donner toutes les informations demandées sur l'étiquette modèle (Annexe 2). Le groupe Rh doit être écrit „Positif” ou „Négatif”, ou en abrégé „POS” ou „NEG”.

2. *Plasma Humain Desséché*

Le Plasma Humain Desséché est préparé par dessiccation du liquide surnageant obtenu par centrifugation ou sédimentation du Sang Humain Total.

Au cours de la préparation, aucune substance antiseptique, bactériostatique ou autre ne doit être ajoutée. Le Plasma Humain Desséché est obtenu par lyophilisation ou par toute autre méthode évitant la dénaturation des protéines. Le produit sec doit être facilement soluble dans une quantité d'eau égale au volume du liquide à partir duquel il a été préparé. La solution ainsi obtenue ne doit pas contenir moins de 4,5% p/v de protéines et ne doit montrer aucun signe visible de l'existence de produits d'hémolyse. Le titre des hémagglutinines ne doit pas excéder 1 : 32.

Plasma Humain Desséché préparé à partir d'un ou de deux prélèvements de sang

Les prélèvements reconnus comme contenant un taux dangereux d'iso-hémolysines (déterminé en utilisant un échantillon de sérum frais) ou une hémagglutinine immune, doivent être exclus. Excepté si le plasma est mélangé et congelé dans les 48 heures qui suivent le prélèvement du sang, la stérilité de chaque unité doit être vérifiée par la culture d'au moins 10 ml.

Plasma Humain Desséché préparé par mélange de plus de deux prélèvements

Les mélanges qui contiennent des taux dangereux d'hémagglutinines immunes ou d'iso-hémolysines doivent être exclus. Pour éviter les effets nocifs des produits de la croissance bactérienne dans le plasma, aucun prélèvement individuel ne sera utilisé s'il présente des signes de contamination bactérienne, et la stérilité de chaque mélange sera contrôlée au moyen de cultures d'au moins 10 ml. Pour réduire le risque de transmission de l'hépatite d'inoculation, le plasma doit être préparé à partir de mélanges ne contenant pas plus de 12 prélèvements ou par toute autre méthode connue comme diminuant ce risque de façon comparable.

Solubilité dans l'eau – Anjour 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 la température de 15° à 20°C.

Identification – Dissolve a known quantity of the product in a volume of water equal to the volume of the liquid from which it was prepared; the solution passes the following tests:

- (i) by precipitation tests with specific antisera, it must be shown to contain only human plasma proteins;
- (ii) to 1 ml add a suitable amount of thrombin or calcium chloride; 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, Dried Human Plasma must not lose more than 0.5% of its weight.

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

Storage – Dried Human Plasma 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.

Labelling – The label on the container shall give all the information shown on the model label (Annex 3).

3. *Human Albumin and Human Plasma Protein Fraction*

Human Albumin and Human Plasma Protein Fraction are preparations of that protein component which forms about 60% of the total protein content of the plasma of Whole Human Blood.

The method of preparation used shall be one which produces a material meeting the requirements herein described. Regardless of whether the final product is liquid or dried, the preparation, after the addition of a suitable stabilising agent or agents, must have been heated in the liquid state in the final container at 60° C \pm 0.5° C for 10 hours, in order to inactivate the agent causing serum hepatitis. During preparation no antiseptic or bacteriostatic substance shall be added.

In preparations of Human Albumin, not less than 95% of the proteins present shall be albumin. In preparations of Human Plasma Protein Fraction not less than 85% of the protein shall be albumin. In both preparations, not more than 1% immunoglobulin G shall be present.

When the final product is freeze-dried it must contain not less than 95% of protein.

Identification – Dissoudre une quantité donnée du produit dans le volume d'eau égal au volume du liquide à partir duquel elle a été préparée; la solution est soumise aux essais suivants:

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

Perte de poids par dessiccation – La dessiccation du Plasma Humain Desséché, 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 scellé 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 récipient doit donner toutes les informations demandées sur l'étiquette modèle (Annexe 3).

3. *Albumine Humaine et Solutions Stables de Protéines Plasmatiques Humaines*

L'Albumine Humaine et les Solutions Stables de Protéines Plasmatiques Humaines sont des préparations de la protéine qui constitue environ 60% des protéines totales du plasma du Sang Humain Total.

La méthode de préparation est telle que le produit final satisfasse aux conditions décrites plus loin. Que le produit final soit liquide ou sec, la préparation, après addition d'un stabilisateur convenable, doit avoir été chauffée, à l'état liquide et dans le récipient final, à 60° C \pm 0,5° C pendant 10 heures, afin d'inactiver l'agent causal de l'hépatite d'inoculation. Durant la préparation aucune substance antiseptique ou bactériostatique ne doit être ajoutée.

Dans les préparations d'Albumine Humaine, 95% au moins des protéines doivent être constituées par de l'albumine. Dans les Solutions Stables de Protéines Plasmatiques Humaines, 85% au moins des protéines doivent être constituées par de l'albumine. Les deux formes de préparations ne doivent pas contenir plus de 1% d'immunoglobuline G.

Si le produit final est lyophilisé, il doit contenir au moins 95% de protéines.

When Human Plasma Protein Fraction is prepared as a solution it shall have a total protein concentration between 4.5 and 5% w/v. When Human Albumin is prepared as a solution it shall have a total protein concentration not less than 4.5% w/v.

Solubility of the dried product – Add water to the recommended volume; the dried preparation must be completely soluble.

Stability – By comparison of the solutions before and after heat treatment no evidence of significant denaturation of the proteins in solution shall have been detected as estimated by viscosity and turbidity measurements, ultracentrifugation and electrophoresis. The solution shall be substantially free from visible particles after heating at 57° C and after agitation in a mechanical shaker for 6 hours at this temperature.

Identification –

- (i) By precipitation tests with specific antisera, both preparations must be shown to contain only human plasma proteins.
- (ii) By electrophoresis, using the moving boundary technique under acceptable and appropriate conditions, it must be shown that the percentage of proteins having the mobility of the albumin component of normal human plasma, is not less than 95% in preparations of Human Albumin, or not less than 85% in preparations of Human Plasma Protein Fraction.

Sodium content – The sodium content of salt-poor Human Albumin must not exceed 0.014 g per gramme of albumin. In other preparations of Human Albumin and in Human Plasma Protein Fraction the sodium content must not exceed 0.352 g per 100 ml of solution or reconstituted dried product.

Potassium content – The potassium content of Human Albumin and Human Plasma Protein Fraction must not exceed 2 mEq per litre of solution or reconstituted dried product.

Acidity – The pH of either preparation shall be 6.8 ± 0.2 when measured at a temperature of 15° to 25° C in a solution diluted to 1% w/v of protein with 0.15M sodium chloride.

Loss of weight on drying – Dried preparations, when dried over phosphorus pentoxide at a pressure not exceeding 0.02 mm of mercury for 24 hours, must not lose more than 0.5% of their weight.

Sterility – The final product shall be sterile when examined by a suitable bacteriological method.

Les Solutions Stables de Protéines Plasmatiques Humaines doivent avoir une concentration de 4,5 à 5,0% p/v en protéines totales. Si l'Albumine Humaine est préparée en solution, elle doit avoir une concentration d'au moins 4,5% p/v en protéines totales.

Solubilité du produit sec – Complètement soluble après adjonction de la quantité d'eau indiquée.

Stabilité – Des mesures comparatives de viscosité et de turbidité, ainsi que l'ultracentrifugation et l'électrophorèse, effectuées sur les solutions avant et après le chauffage, ne doivent fournir aucun indice de dénaturation des protéines dissoutes. Après chauffage à 57°C et agitation mécanique pendant 6 heures à cette température, la solution doit être entièrement libre de particules visibles.

Identification –

- (i) Les tests de précipitation au moyen d'antisérums spécifiques indiquent que les deux produits contiennent seulement des protéines plasmatiques humaines.
- (ii) L'électrophorèse, pratiquée en migration libre dans des conditions acceptables et appropriées, montre que le pourcentage des protéines qui ont la mobilité du composant albuminique du plasma humain normal est au moins de 95% pour les préparations d'Albumine Humaine ou d'au moins 85% pour les Solutions Stables de Protéines Plasmatiques Humaines.

Taux de sodium – Le taux de sodium de l'Albumine Humaine pauvre en sel ne doit pas excéder 0,014 g de sodium par gramme d'albumine. Dans les autres préparations d'Albumine Humaine et dans les Solutions Stables de Protéines Plasmatiques Humaines, la teneur en sodium ne doit pas dépasser 0,352 g par 100 ml de solution ou de produit sec reconstitué.

Taux de potassium – Le taux de potassium ne doit pas dépasser, dans l'Albumine Humaine et dans les Solutions Stables de Protéines Plasmatiques Humaines, 2 mEq par litre de solution ou de produit desséché reconstitué.

Acidité – Mesuré à la température de 15° à 25° C dans une solution diluée à 1% p/v de protéines et 0,15M en chlorure de sodium, le pH des deux préparations doit être de $6,8 \pm 0,2$.

Perte de poids par dessiccation – S'il s'agit d'une préparation desséchée, 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 doit être stérile lorsqu'il est étudié par une technique bactériologique convenable.

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.

Solutions of Human Albumin and Human Plasma Protein Fraction must be kept in sterile containers, 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 give all the information shown on the appropriate model label (Annex 4). For solutions, the date of preparation is the date of heat treatment in the final container.

4. *Human Normal Immunoglobulin*

Human Normal Immunoglobulin 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 1000 donors.

The method of preparation used should be one which produces a material meeting the requirements herein prescribed and which prevents the transmission of serum hepatitis by the final product. In addition the method of preparation shall be such that the antibodies contained in the starting material shall be concentrated in an adequate amount in the final product. The procedure shall be shown, for each final preparation, to be satisfactory in this respect by titrating in the starting material and in the final product antibodies to at least one virus and one bacterial toxin. The antibodies chosen shall be those for which there are recognised methods of titration.

During preparation no antiseptic or bacteriostatic substance shall be added; a suitable preservative and a stabilising agent may be added to the final preparation to maintain bacterial sterility and stability of the final product.

The final product is issued as a solution the immunoglobulin concentration of which shall be between 10 and 17 g per 100 ml.

Identification –

- (i) By precipitation tests with specific antisera, it must be shown to contain only human plasma proteins.
- (ii) By electrophoresis, using the moving boundary technique under acceptable and appropriate conditions, not less than 90% of the proteins have the mobility of the gamma component of the globulins of normal human plasma.

Conservation – L'Albumine Humaine desséchée doit être placée dans une atmosphère d'azote ou dans le vide, dans un récipient stérile scellé de façon à exclure les micro-organismes et l'humidité. Elle est protégée de la lumière et conservée à une température inférieure à 20° C.

Les solutions d'Albumine Humaine et les Solutions Stables de Protéines Plasmatiques Humaines doivent être conservées dans des récipients stériles, scellés de façon à exclure les micro-organismes. Elles sont protégées de la lumière et conservées à la température de 4° à 6°C.

Étiquetage – L'étiquette du récipient doit donner toutes les informations demandées sur l'étiquette modèle (Annexe 4). Pour les solutions, la date de préparation est la date de chauffage dans le récipient final.

4. *Immunoglobuline Humaine Normale*

L'Immunoglobuline Humaine Normale est une préparation de protéines plasmatiques provenant du Sang Humain Total et contenant les anticorps des adultes normaux. Elle est obtenue à partir du mélange du plasma liquide d'au moins 1000 donneurs.

Le procédé de préparation doit être tel que le produit satisfasse aux conditions prescrites plus loin, et tel que le produit final ne transmette pas l'hépatite d'inoculation. De plus la méthode de préparation doit être telle que les anticorps contenus dans le produit initial soient concentrés en quantité adéquate dans le produit final. Le procédé utilisé doit être considéré comme satisfaisant à cet égard, pour chaque préparation, en titrant les anticorps correspondant au moins à un virus et à une toxine bactérienne, dans le produit initial et dans le produit final. On choisira des anticorps pour lesquels il existe des méthodes de titrage éprouvées.

Durant la préparation, aucune substance antiseptique ou bactériostatique ne doit être ajoutée; afin de maintenir la stérilité bactérienne et la stabilité du produit final, on peut lui ajouter un agent conservateur et un stabilisant appropriés.

Le produit final est délivré sous forme de solution dont la concentration en immunoglobuline doit être de 10 à 17 g par 100 ml.

Identification –

- (i) Les tests de précipitation au moyen d'antisérums spécifiques indiquent que le produit contient seulement des protéines plasmatiques humaines.
- (ii) L'électrophorèse, utilisée en migration libre dans des conditions acceptables et appropriées doit montrer qu'au moins 90% des protéines ont la mobilité du composant gamma des globulines du plasma humain normal.

Stability – Both before and after heating the final solution at 37° C for 7 days there should be no visible evidence of precipitation or turbidity. It is advisable also to carry out tests using an ultracentrifugation method to determine the extent of degradation of the product to smaller molecular weight components. The method used should be one approved by the national control authority.

Acidity – The pH of the final solution shall be 6.8 ± 0.4 when measured at a temperature of 15° to 25° C in a solution diluted to 1% w/v of protein with 0.15M sodium chloride.

Sterility – The final product shall be sterile when examined by a suitable bacteriological method.

Storage – Human Immunoglobulin solution 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 give all the information shown on the model label (Annex 5). The date of preparation is the date of filling the final container.

5. *Human Specific Immunoglobulins*

Human Specific Immunoglobulins contain antibodies against designated viral or bacterial agents. Therefore they may be prepared from pools of a limited number of donations.

The following human specific immunoglobulins are included in these requirements:

Human Immunoglobulin Anti-Tetanus
Human Immunoglobulin Anti-Vaccinia.

Other specific immunoglobulins may be developed and when the appropriate international standard is in existence, they should be assayed in relation to that standard and their potency expressed in international units.

Human Immunoglobulin Anti-Vaccinia shall contain not less than 500 IU per ml of vaccinia antibody as determined by a neutralisation test on chorio-allantoic membranes or in tissue culture. Human Immunoglobulin Anti-Tetanus shall contain not less than 50 IU per ml of tetanus antitoxin as determined by a neutralisation test in animals.

Human Specific Immunoglobulins must further meet the requirements as described in section 4, Human Normal Immunoglobulin.

Stabilité – Aucun signe visible de précipitation ou de turbidité ne doit exister dans la solution finale, avant et après chauffage à 37° C pendant 7 jours. Il est recommandé aussi de faire des contrôles d'ultra-centrifugation pour déterminer l'importance de la dégradation du produit en composants de poids moléculaire plus petit. La méthode utilisée doit être choisie parmi celles qui ont l'approbation de l'autorité nationale de contrôle.

Acidité – Le pH de la solution finale, mesuré à une température de 15° à 25°C après dilution au taux de 1% p/v de protéines dans du chlorure de sodium 0,15 M, doit être de $6,8 \pm 0,4$.

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

Conservation – Les solutions d'Immunoglobuline Humaine seront conservées dans un récipient stérile scellé de façon à exclure les micro-organismes, à l'abri de la lumière et à une température de 4° à 6°C.

Étiquetage – L'étiquette du récipient doit donner toutes les informations demandées sur l'étiquette modèle (Annexe 5). La date de préparation correspond à celle de l'introduction dans le récipient final.

5. *Immunoglobulines Humaines Spécifiques*

Les Immunoglobulines Humaines Spécifiques renferment des anticorps correspondant à des agents viraux ou bactériens déterminés. C'est pourquoi ces produits seront préparés à partir de mélanges d'un nombre limité de prélèvements.

Les exigences ci-incluses s'appliquent aux immunoglobulines humaines spécifiques suivantes:

Immuno-globuline Humaine Anti-Tétanos

Immuno-globuline Humaine Anti-Vaccine.

D'autres Immunoglobulines Humaines Spécifiques pourront être préparées; si une norme internationale existe, elles devront être contrôlées en fonction de cette norme, et leur activité devra être exprimée en unités internationales.

L'Immunoglobuline Humaine Anti-Vaccine doit contenir au moins 500 UI par ml d'anticorps anti-vaccine, tels qu'ils sont déterminés par une épreuve de neutralisation sur membrane chorio-allantoïde ou sur culture de tissus. L'Immunoglobuline Humaine Anti-Tétanique doit contenir au moins 50 UI par ml d'antitoxine tétanique telle qu'elle est déterminée par une épreuve de neutralisation chez l'animal.

Les Immunoglobulines Humaines Spécifiques doivent en outre satisfaire aux exigences décrites au paragraphe 4, Immunoglobuline Humaine Normale.

Depending on the antibody content, the immunoglobulin concentration of the final solution may vary between 10 and 17 g. per 100 ml.

Labelling – The label on the container shall give all the information shown on the model label (Annex 5). In addition the label shall state the potency in international units in terms of the appropriate International Standard or International Reference Preparation.

6. *Dried Human Fibrinogen*

Dried Human Fibrinogen is a dried preparation which contains the soluble constituent of liquid human plasma which, on the addition of thrombin, is transformed to fibrin. The method of preparation used should be one which produces a material meeting the requirements herein prescribed and which minimises the risk of transmitting serum hepatitis. Plasma pools used in the preparation of fibrinogen should contain as few donations as possible.

During preparation no antiseptic or bacteriostatic substance shall be added. The final product shall be freeze-dried.

Solubility – Add water to the recommended volume; the dried preparation must be completely soluble. No precipitation shall occur within 60 minutes of reconstitution.

Identification –

- (i) By precipitation tests with specific antisera, it must be shown to contain only human plasma proteins.
- (ii) The freshly reconstituted product has the property of clotting on the addition of thrombin. When thrombin is added to a solution of Human Fibrinogen of the same concentration as that in fresh normal plasma, clotting shall occur in not more than twice the time taken for clotting to occur in fresh normal plasma after the addition of thrombin.
- (iii) Clottable protein. Not less than 50% of the total protein shall be clottable by thrombin.

Loss of weight on drying – Preparations, when dried over phosphorus pentoxide at a pressure not exceeding 0.02 mm of mercury for 24 hours, must not lose more than 0.5% of their weight.

Sterility – The final product after reconstitution shall be sterile when examined by a suitable bacteriological method.

Suivant le taux d'anticorps, la concentration en immunoglobuline de la solution finale variera entre 10 et 17 g par 100 ml.

Étiquetage – L'étiquette du récipient doit donner toutes les informations demandées sur l'étiquette modèle (Annexe 5). En outre l'étiquette devra indiquer l'activité exprimée en unités internationales dans les mêmes termes que pour l'étalon international ou préparation internationale de référence appropriés.

6. *Fibrinogène Humain Desséché*

Le Fibrinogène Humain Desséché est une préparation sèche renfermant le constituant soluble du plasma humain liquide qui, après addition de thrombine, est transformé en fibrine. La méthode de préparation utilisée 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. Les mélanges de plasma utilisés dans la préparation du fibrinogène doivent provenir d'aussi peu de prélèvements que possible.

Durant la préparation aucune substance antiseptique ou bactériostatique ne doit être ajoutée. Le produit final doit être lyophilisé.

Solubilité – Le produit sec doit être complètement soluble après addition de la quantité d'eau prescrite. Aucun précipité ne doit apparaître dans les 60 minutes qui suivent la reconstitution.

Identification –

- (i) Les essais de précipitation au moyen d'antisérums spécifiques doivent indiquer que le produit contient seulement des protéines plasmatiques humaines.
- (ii) Le produit qui vient d'être reconstitué a la propriété de coaguler par addition de thrombine. Après addition de thrombine à une solution de Fibrinogène Humain dont la concentration a été ramenée à celle du plasma normal frais, la coagulation doit apparaître en un temps n'excédant pas le double du temps de coagulation du plasma normal frais après addition de thrombine.
- (iii) Protéine coagulable. Pas moins de 50% des protéines totales doivent être coagulables par la thrombine.

Perte de poids par dessiccation – La dessiccation en présence d'anhidride 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 appropriée.

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 give all the information shown on the model label (Annex 6). The date of preparation is the date of placing into final solution before freeze-drying.

7. *Dried or frozen human coagulation factor VIII*

I. Requirements applying to donors

Donors must be in good health and, in particular, free of any communicable disease, in accordance with the criteria adopted for dried human plasma.

II. Requirements applying to preparations

Sterility and atoxicity – The final product must be sterile and pyrogen-free. Where cryoprecipitation is performed in plastic bags, the product must not contain organic solvent or other foreign substances present in the freezing mixture. The passage of such products through the walls of the plastic bag can be prevented by placing the bag in a second impermeable bag during the whole period of immersion. The risk of the plastic bag tearing during storage in the frozen state can be reduced by keeping each bag in a protective box.

Erythrocytes, leukocytes and platelets – Centrifuging should be such as to eliminate the formed elements of the blood as soon and as completely as possible after its collection.

Solubility – The addition of the indicated quantity of appropriate solvent must result in the complete solution of the dry product in less than 30 minutes at 37° C. Small and easily separable aggregates of fibrinogen may persist.

Stability – The preparation conserved at 20° C, must not show any sign of precipitation within three hours after it has been dissolved.

Potency – The reconstituted preparation should contain the indicated minimum quantity of factor VIII, one unit corresponding to the potency of 1 ml of average normal fresh plasma, the potency being determined by a method approved by the competent national authority.

Absence of irregular antibodies and, if the preparation is intended for patients of any ABO group, a titre of anti-A and anti-B antibodies not exceeding 32.

Conservation – Le Fibrinogène Humain est placé dans une atmosphère d'azote ou dans le vide, dans un récipient stérile, scellé 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 récipient doit donner toutes les informations demandées sur l'étiquette modèle (Annexe 6). La date de préparation est la date de la dissolution finale avant la lyophilisation.

7. Facteur VIII de coagulation humain congelé ou desséché

I. Qualifications requises des donneurs

Le donneur doit être en bonne santé et en particulier exempt de toute maladie transmissible selon les critères adoptés pour le plasma humain sec.

II. Exigences requises des préparations

Stérilité et atoxité – Le produit final doit être stérile et apyrogène. En cas de cryoprécipitation en sac plastique, le produit ne peut contenir de solvants organiques ou d'autres substances étrangères présentes dans le mélange réfrigérant; on préviendra le passage de tels produits à travers la paroi du sac plastique en plaçant celui-ci dans une seconde enveloppe imperméable durant la durée de l'immersion. Les risques de déchirures au cours de la conservation à l'état congelé en sac plastique seront réduits en disposant chaque sac dans une boîte protectrice.

Erythrocytes, leucocytes et plaquettes – Les conditions de centrifugation seront telles que les éléments figurés du sang soient éliminés aussi précocement et complètement que possible après le prélèvement.

Solubilité – L'addition de la quantité indiquée du solvant approprié doit entraîner la dissolution complète du produit desséché en moins de 30 minutes à 37°C. Il peut persister de petits agrégats de fibrinogène aisément dissociables.

Stabilité – La préparation conservée à 20° C ne peut présenter aucun signe de précipitation durant les trois heures qui suivent la dissolution.

Activité – La préparation reconstituée apportera la quantité minimale de facteur VIII indiquée, une unité correspondant à l'activité de 1 ml de plasma frais normal moyen, activité mesurée par une méthode approuvée par l'autorité nationale compétente.

Absence d'anticorps irréguliers et, si la préparation est destinée à des patients de n'importe quel groupe ABO, titre d'anticorps anti-A et anti-B non supérieur à 32.

Identification – Precipitation tests with specific antisera shall show that the product contains only human plasma proteins.

Loss of weight on drying – Freeze-dried preparations, when dried over phosphorus pentoxide at a pressure not exceeding 0.02 mm of mercury for 24 hours must not lose more than 1.5 per cent of their weight.

Storage – Human factor VIII shall be stored in the deep frozen state at a temperature under -30°C , and in the freeze-dried state below 5°C , and protected from light. The dried preparation shall be kept in an atmosphere of nitrogen or in vacuo, in a sterile vial, stoppered so as to exclude all micro-organisms and, as far as possible, all humidity. Storage in the frozen state shall not exceed six months, in the dried state one year, unless the preparation has been retested for minimum required potency.

III. Labelling

The label on the preparation shall give all the information shown on the model label (Annex 7).

8. *Dried human coagulation factor IX*

I. Requirements applying to donors

Donors must be in good health and, in particular, free from any communicable disease in accordance with the criteria adopted for dried human plasma.

II. Requirements applying to the concentrate

Sterility and atoxicity – The final product, tested by appropriate methods must be sterile, pyrogen-free and free from undesirable vaso-depressor or respiratory effects. The test for absence of vaso-depressor effects, should be performed on a dog or cat.

Solubility – The addition of the indicated quantity of the solvent must result in complete solution in 10 minutes at 37°C .

Thromboplastin activity and absence of free thrombin – The recalcification time of a normal plasma measured at 37°C in the presence of an equal volume of various dilutions of the reconstituted product, must not be less than 40 seconds. The reconstituted product, with an equal volume (300 mg/100 ml) of fibrinogen added to it, must not coagulate within six hours at 37°C .

Potency – The reconstituted preparation must contain the indicated minimum quantity of factor IX, 1 unit corresponding to the potency of 1 ml of average normal fresh plasma, the potency being determined by a method approved by the competent national authority.

Identification – Les tests de précipitation avec des antisérums spécifiques indiquent que le produit contient seulement des protéines plasmatiques humaines.

Perte de poids par dessiccation – Si le produit final est lyophilisé, 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 1,5%.

Conservation – Le facteur VIII humain doit être conservé à une température inférieure à -30°C pour la préparation congelée, inférieure à 5°C pour la préparation lyophilisée et à l'abri de la lumière. La préparation desséchée doit être conservée 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. La période de conservation ne doit pas excéder six mois à l'état congelé, un an à l'état desséché, à moins d'avoir fait à nouveau la preuve de l'activité minimum requise.

III. Présentation

L'étiquette de la préparation doit donner toutes les informations demandées sur l'étiquette modèle (Annexe 7).

8. *Facteur IX de coagulation humain desséché*

I. Qualifications requises des donneurs

Le donneur doit être en bonne santé et en particulier exempt de toute maladie transmissible selon les critères adoptés pour le plasma humain sec.

II. Exigences requises du concentré

Stérilité et atoxité – Le produit final éprouvé selon des méthodes appropriées doit être stérile, apyrogène, dépourvu d'effet respiratoire indésirable. L'absence d'effet vaso-dépressif est à tester chez le chien ou le chat.

Solubilité – L'addition de la quantité indiquée du solvant doit entraîner la dissolution complète en 10 minutes à 37°C .

Activité thromboplastinique et absence de thrombine libre – Le temps de recalcification d'un plasma normal mesuré à 37°C en présence d'un volume égal de diverses dilutions du produit reconstitué ne peut être inférieur à 40 secondes. Le produit reconstitué et additionné d'un volume égal de fibrinogène (3000 mg/100 ml) ne peut coaguler durant 6 heures à 37°C .

Activité – La préparation reconstituée apportera la quantité minimale indiquée de facteur IX, 1 unité correspondant à l'activité de 1 ml de plasma frais normal moyen, activité mesurée par une méthode approuvée par l'autorité nationale compétente.

Yield and stability in vivo – The method of preparation must be such that the injection of a dose of 50 units/kg body weight, rapidly administered intravenously, using several batches of material given to several patients, shall cause, in 15 minutes, in the absence of a specific inhibitor and in basal conditions, an average rise of not less than 30 units/100 ml plasma and the persistence, after 24 hours, of an average rise of not less than 6 units/100 ml.

Identification – Precipitation tests with specific antisera shall show that the product contains solely human plasma proteins.

Loss of weight on drying – When dried over phosphorus pentoxide at a pressure not exceeding 0.02 mm of mercury for 24 hours, the product must not lose more than 1.5 per cent of its weight.

Storage – The preparations must be stored dry at a temperature below 5° C. The period of storage must not exceed two years, unless the potency of the preparation has been re-tested.

III. Labelling

The label on the preparation shall give all the information shown on the model label (Annex 8).

II. The following texts constitute Annexes 7, 8, 9 and 10 to the Protocol to the European Agreement on the Exchange of Therapeutic Substances of Human Origin.

Rendement et stabilité in vivo – La méthode de préparation doit être telle que l'administration intraveineuse rapide d'une dose de 50 unités/kg de poids corporel, de plusieurs lots de produit chez plusieurs sujets, détermine en l'absence d'inhibiteur spécifique et dans des conditions basales une élévation moyenne après 15 minutes d'au moins 30 unités/100 ml de plasma, et la persistance après 24 heures d'une élévation moyenne d'au moins 6 unités/100 ml.

Identification – Les tests de précipitation sur des antisérums spécifiques indiquent que le produit contient uniquement des protéines plasmatiques humaines.

Perte de poids par dessiccation – La dessiccation en présence d'anhidride 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 1,5%.

Conservation – Les préparations doivent être conservées desséchées à une température en dessous de 5° C. La période de conservation ne doit pas excéder 2 ans, à moins d'avoir fait une nouvelle fois la preuve de l'activité de la préparation.

III. Présentation

L'étiquette de la préparation doit donner toutes les informations demandées sur l'étiquette modèle (Annexe 8).

II. Les textes ci-après constituent les Annexes 7, 8, 9 et 10 au Protocole à l'Accord européen relatif à l'échange de substances thérapeutiques d'origine humaine.

ANNEXE 7 AU PROTOCOLE
ANNEX 7 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 et adresse du producteur }
Name and address of the producer } :
 2. Facteur VIII de coagulation humain congelé } ou:
Facteur VIII de coagulation humain desséché }
Frozen human coagulation factor VIII }
Dried human coagulation factor VIII } or:
Méthode de préparation }
Method of preparation } :
 3. Numéro du lot }
Batch number } :
 4. Quantité minimale de facteur VIII, quantité de protéines
totales, nature et quantité de toute substance ajoutée
Minimum quantity of factor VIII, quantity of total proteins,
nature and quantity of any added substance
 5. Nature et volume du solvant }
Nature and volume of solvent } :
 6. Nombre de donneurs par lot }
Number of donors per batch } :
- | |
|---|
| <ol style="list-style-type: none"> 7. Titre des hémagglutinines non supérieur à 1 : 32 }
Groupe sanguin ABO } ou
Haemagglutinin titer not greater than 1 : 32 }
ABO blood group } or |
|---|
8. Date de préparation }
Date of preparation } :
 9. Date de péremption }
Date of expiry } :

10. Protéger de la lumière et conserver congelé à une température inférieure à -30°C ou desséché à une température inférieure à 5°C .

Store, protected from light and frozen at a temperature below -30°C or in the dry state at a temperature below 5°C .

11. Après reconstitution du produit, injecter immédiatement par voie intraveineuse ou au plus tard après 3 heures de conservation à 20°C .

After reconstitution of the product, inject intravenously, immediately or at the latest after 3 hours of storage at 20°C .

ANNEXE 8 AU PROTOCOLE
ANNEX 8 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 et adresse du producteur }
Name and address of the producer } :
 2. Facteur IX de coagulation humain desséché }
Autres facteurs de coagulation présents }
Dried human coagulation factor IX }
Other blood coagulation factors present }
Méthode de préparation }
Method of preparation } :
 3. Numéro du lot }
Batch number } :
 4. Quantité de facteur IX, quantité de protéines totales, nature
et quantité de toute substance ajoutée:
Minimum quantity of factor IX, quantity of total proteins,
nature and quantity of any added substance:
 5. Nature et volume du solvant }
Nature and volume of solvent } :
 6. Nombre de donneurs par lot }
Number of donors per batch } :
 7. Date de préparation }
Date of preparation } :
 8. Date de péremption }
Date of expiry } :
9. Protéger de la lumière et conserver à une température inférieure à 5° C.
Store, protected from light at a temperature below 5° C.
 10. Après reconstitution du produit, injecter immédiatement par voie intraveineuse.
After reconstitution of the product, inject immediately by the intravenous route.

ANNEXE 9 AU PROTOCOLE
ANNEX 9 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 et adresse du producteur }
Name and address of the producer } :

 2. Eau distillée, stérile et apyrogène
Sterile, pyrogen-free distilled water
Pour la reconstitution du Plasma Humain Desséché
de l'Albumine Humaine Desséchée
du Fibrinogène Humain Desséché
ou des Facteurs VIII et IX humains de co-
agulation desséchés
For the reconstitution of Dried Human Plasma
Dried Human Albumin
Dried Human Fibrinogen
or Dried Human coagulation Factors
VIII and IX

 3. Quantité }
Quantity } ml
-

ANNEXE 10 AU PROTOCOLE
ANNEX 10 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 et adresse du producteur }
Name and address of the producer }

2. Dispositif à Injection
Giving-set

Dispositif pour l'administration du Sang Humain Total, du Plasma Humain Desséché Reconstitué, de l'Albumine Humaine, des Solutions Stables de Protéines Plasmatiques Humaines, du Fibrinogène Humain ou du Facteur VIII de coagulation humain congelé ou desséché ou du Facteur IX de coagulation humain desséché.

Giving-set for the administration of Whole Human Blood, Reconstituted Dried Human Plasma, Human Albumin, Human Plasma Protein Fraction, Human Fibrinogen or of Dried or Frozen Human coagulation Factor VIII or Dried Human coagulation Factor IX.

III. The text which constituted Annex 9 to the Protocol to the European Agreement on the Exchange of Therapeutic Substances of Human Origin, in the version certified in the certificate of the Secretary General dated 21 September 1970, constitutes Annex 11 to the said Protocol.

DONE at Strasbourg, this 27th day of July 1973.

(sd.) LUJO TONCIC-SORINJ
Secretary General
Secrétaire Général

III. Le texte ayant constitué l'Annexe 9 au Protocole à l'Accord européen relatif à l'échange de substances thérapeutiques d'origine humaine, dans la version arrêtée par le Procès-verbal du Secrétaire Général en date du 21 septembre 1970, constitue l'Annexe 11 audit Protocole.

FAIT à Strasbourg, le 27 juillet 1973.

C. VERTALING

Zie *Trb.* 1959, 118, *Trb.* 1967, 142, *Trb.* 1969, 109 en *Trb.* 1971, 20.

De vertaling in het Nederlands van het bij de Overeenkomst behorende Protocol en van de Bijlagen 7, 8, 9 en 10, zoals gewijzigd bij het Proces-verbaal van 27 juli 1973 van de Secretaris-Generaal van de Raad van Europa, luidt als volgt:

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

DEEL I

Algemene voorschriften

A. Etikettering

Elk receptaculum of toedieningssysteem dient voor de verzending te worden voorzien van een in de Engelse en de Franse taal gedrukt etiket, volgens het geëigende model aangegeven in de Bijlagen 2 tot en met 10 van dit Protocol.

B. Verpakking en verzending

Volledig menselijk bloed behoort steeds in een zodanige verpakking te worden verzonden dat, gedurende de gehele periode van het transport, een temperatuur van 4° tot 6° C gehandhaafd wordt.

Deze voorwaarde is geen vereiste voor de verder in het Protocol genoemde, uit bloed bereide produkten.

C. Produkten en apparatuur

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

Het verdient aanbeveling bij elke zending het toedieningssysteem zowel als de voor gedroogde produkten benodigde oplosmiddelen mede te zenden.

D. Onschadelijkheid van de plastic bloedtransfusie-apparatuur

De apparatuur dient te voldoen aan de eisen genoemd in bijlage 11 van dit Protocol.

DEEL II

Bijzondere voorschriften

1. Volledig menselijk bloed

Onder volledig menselijk bloed wordt verstaan bloed dat is afgenomen van een gezond mens en dat is gemengd met een daartoe geschikt antistollingsmiddel.

Het bloed wordt niet afgenomen van een mens:

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

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

c) die niet vrij is van enigerlei ziekte die door bloedtransfusie kan worden overgebracht, voor zover dit is na te gaan door een eenvoudig medisch onderzoek en door bestudering van de anamnese.

Het bloed wordt aseptisch afgenomen en door een gesloten en steriel systeem van buizen in een steriel receptaculum geleid waarin, vóór de sterilisatie van het receptaculum, het antistollingsmiddel is gebracht. De gebruikte apparatuur moet pyrogeenvrij zijn. Nadat het bloed is afgenomen, wordt het receptaculum onmiddellijk afgesloten en gekoeld tot een temperatuur van 4° tot 6°C. Het receptaculum wordt daarna niet meer geopend tot het ogenblik waarop het bloed moet worden toegediend.

Het bloed wordt opgevangen in een zure citraat-glucose oplossing. Antiseptische of bacteriostatische stoffen mogen niet worden toegevoegd. Het volume van de antistollingsoplossing mag niet meer bedragen dan 22% van het volume van het afgenomen bloed; het hemoglobinegehalte mag niet lager zijn dan 9,7 g per 100 ml.

Bloedgroepen – De bloedgroep van het ABO-systeem moet bepaald zijn door onderzoek van de rode bloedcellen en van het serum; die van het Rhesussysteem door onderzoek van de rode bloedcellen, waarvoor een afzonderlijk bloedspecimen van de donor wordt gebruikt. Wanneer er een nationaal gestandaardiseerde of aanbevolen techniek bestaat voor het bepalen van bloedgroepen, dient deze techniek te worden toegepast.

De term „Rhesus negatief” mag alleen worden gebruikt wanneer specifieke proeven de afwezigheid van de antigenen C, D, D^u en E in het bloed hebben aangetoond. Al het andere bloed dient van het etiket „Rhesus positief” te worden voorzien.

Het ingevolge deze overeenkomst uitgewisselde bloed mag alleen worden overgebracht op ontvangers behorende tot de overeenkomstige ABO-groep.

Wijze van bewaren – Volledig menselijk bloed wordt bewaard in een steriel receptaculum dat zodanig is afgesloten dat daarin geen micro-organismen kunnen binnendringen; het bloed wordt bewaard bij een temperatuur van 4° tot 6°C totdat het voor gebruik nodig is, met uitzondering van de perioden die nodig zijn voor onderzoek en transport bij hogere temperaturen; deze perioden mogen echter niet langer dan 30 minuten duren; daarna dient het bloed onmiddellijk weer te worden gekoeld tot 4° tot 6°C.

Etiketgeving – Op het etiket van het receptaculum dienen alle gegevens te worden vermeld die voorkomen op het modeletiket (bij-

lage 2). De Rhesusfactor dient te worden aangegeven met „Positief” of „Negatief” of, afgekort, met „POS” of „NEG”.

2. Gedroogd menselijk bloedplasma

Gedroogd menselijk bloedplasma wordt bereid door de bovenstaande vloeistof, die van menselijk bloed door centrifugeren of sedimenteren wordt verkregen, te drogen.

Tijdens de bereiding mogen geen antiseptica of bacteriostatica of andere stoffen worden toegevoegd. Gedroogd menselijk bloedplasma wordt verkregen door gebruik te maken van de vriesdroogmethode, of op elke andere wijze die geen denaturatie van de eiwitten veroorzaakt. Het gedroogde produkt dient gemakkelijk oplosbaar te zijn in een hoeveelheid water die gelijk is aan de hoeveelheid vloeistof waaruit de droge stof werd bereid. De op deze wijze verkregen oplossing moet ten minste 4,5% gewicht/volume eiwit bevatten en mag geen enkel zichtbaar teken van produkten van hemolyse vertonen. De haemagglutinetiter mag niet hoger zijn dan 1 : 32.

Gedroogd menselijk bloedplasma bereid uit het bloed van een of twee donors

Bloed, waarvan is aangetoond dat het een gevaarlijk gehalte aan iso-haemolysinen bevat (hetgeen wordt bepaald in een vers serummonster) of waarin immunohaemagglutininen voorkomen, mag niet worden gebruikt. Tenzij het plasma wordt vermengd en bevroren binnen 48 uur nadat het bloed is afgenomen, dient de steriliteit van iedere eenheid te worden gecontroleerd door ten minste 10 ml daarvan te kweken.

Gedroogd menselijk bloedplasma bereid uit mengsels van bloed van meer dan twee donors

Mengsels die gevaarlijke hoeveelheden immunohaemagglutininen of iso-haemolysinen blijken te bevatten, mogen niet worden gebruikt. Om schadelijke reacties ten gevolge 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 plasmamengsel een steriliteitsproef verricht, door ten minste 10 ml hiervan te kweken. Ten einde het risico van overbrenging van serum hepatitis te beperken, dient het plasma te worden bereid uit mengsels die zijn samengesteld uit het plasma van ten hoogste 12 donors, of dient een andere methode te worden toegepast, waarvan is bewezen dat deze het risico in dezelfde mate beperkt.

Oplosbaarheid in water – Wanneer een hoeveelheid water gelijk aan het volume 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 van het produkt wordt opgelost in een hoeveelheid water gelijk aan het volume van de vloeistof waaruit deze hoeveelheid werd bereid, dient de oplossing aan de volgende proeven te beantwoorden:

1. Door middel van precipitatie technieken met specifieke antisera mogen uitsluitend menselijke plasma-eiwitten worden aange-toond.

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

Gewichtsverlies door droging – Indien gedroogd boven fosfor-pentoxyde bij ten hoogste 0,02 mm kwikdruk gedurende 24 uur, mag gedroogd menselijk bloedplasma niet meer dan 0,5% aan gewicht verliezen.

Steriliteit – Het opgeloste eindprodukt moet steriel zijn, indien dit bacteriologisch wordt onderzocht volgens een geëigende methode.

Wijze van bewaren – Gedroogd menselijk bloedplasma dient te worden bewaard onder stikstof of in vacuo, in een steriele fles, die zodanig is afgesloten, dat geen micro-organismen kunnen binnendringen en dat voor zover 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 dienen alle gegevens te worden vermeld die voorkomen op het model-etiket (Bijlage 3).

3. *Menselijk albumine en gepasteuriseerde plasma-eiwitoplossing*

Menselijk albumine en gepasteuriseerde plasma-eiwitoplossing zijn produkten bestaande uit die eiwitcomponent die ongeveer 60% van het totale eiwitgehalte van plasma bereid uit menselijk bloed uitmaakt.

Het bereidingsproces dient zodanig te zijn dat het eindprodukt voldoet aan de hierna volgende eisen. Onverschillig of het eindprodukt vloeibaar is of gedroogd, dient het preparaat, na toevoeging van een daartoe geëigende stabilisator of van daartoe geëigende stabilisatoren, in vloeibare staat in de laatste fles gedurende 10 uur op 60° C ± 0,5° C te zijn verhit, ten einde de verwekker van serum-hepatitis te inactiveren. Tijdens het bereidingsproces mogen geen antiseptica of bacteriostatica worden toegevoegd.

In preparaten van menselijk albumine moet ten minste 95% van de aanwezige eiwitten uit albumine bestaan. In gepasteuriseerde plasma-eiwitoplossing moet ten minste 85% van het eiwit uit albumine bestaan. In geen van beide preparaten mag meer dan 1% immunoglobuline G aanwezig zijn.

Indien het eindprodukt volgens de vriesdroogmethode is gedroogd, dient het ten minste 95% eiwit te bevatten.

Indien gepasteuriseerde plasma-eiwitoplossing wordt bereid in de vorm van een oplossing, dient de totale eiwitconcentratie tussen 4,5 en 5% gewicht/volume te liggen. Indien menselijk albumine in de vorm van een oplossing wordt bereid, dient de totale eiwitconcentratie ten minste 4,5% gewicht/volume te bedragen.

Oplosbaarheid van het gedroogde produkt – Na toevoeging van de aanbevolen hoeveelheid water moet het produkt volledig oplosbaar zijn.

Stabiliteit – Door vergelijking van de oplossingen voor en na verhitting mag niets wijzen op een duidelijke denaturatie van de eiwitten in de oplossing, zoals kan worden bepaald door middel van viscositeits- en troebelheidsmetingen, ultracentrifugering en elektroforese. De oplossing mag absoluut geen zichtbare deeltjes bevatten na gedurende 6 uur bij 57°C mechanisch te zijn geschud.

Identificatie –

1. Door middel van precipitatietechnieken met specifieke antisera mogen in de beide produkten uitsluitend menselijke plasma-eiwitten worden aangetoond.

2. Bij onderzoek onder aanvaardbare en geëigende omstandigheden met behulp van de vrije elektroforesetechniek moet blijken dat het percentage eiwitten die de loopsnelheid van de albuminecomponent van normaal menselijk bloedplasma hebben, ten minste 95% bedraagt in preparaten van menselijk albumine, of ten minste 85% in preparaten van gepasteuriseerde plasma-eiwitoplossing.

Natriumgehalte – Het natriumgehalte van zoutarm menselijk albumine mag niet hoger zijn dan 0,014 g per gram albumine. In andere produkten van menselijk albumine en in gepasteuriseerde plasma-eiwitoplossing mag het natriumgehalte niet hoger zijn dan 0,352 g per 100 ml oplossing of opgelost gedroogd produkt.

Kaliumgehalte – Het kaliumgehalte van menselijk albumine en gepasteuriseerde plasma-eiwitoplossing mag niet hoger zijn dan 2 mEq per liter oplossing of opgelost gedroogd produkt.

Zuurgraad – De pH van beide produkten moet $6,8 \pm 0,2$ bedragen bij meting bij een temperatuur van 15°C tot 25°C, in een oplossing die is verdund tot 1% gewicht/volume eiwit met 0,15 M natriumchloride.

Gewichtsverlies door droging – Indien gedroogd boven fosforpentoxyde, bij ten hoogste 0,02 mm kwikdruk gedurende 24 uur, mag in gedroogde produkten niet meer dan 0,5% gewichtsverlies optreden.

Steriliteit – Het eindprodukt moet steriel zijn, indien dit bacteriologisch wordt onderzocht volgens een geëigende methode.

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

Oplossingen van menselijk albumine en gepasteuriseerde plasma-eiwitoplossing dienen te worden bewaard in steriele flessen, die zodanig zijn afgesloten dat geen micro-organismen kunnen binnendringen; de produkten worden beschermd tegen licht en bewaard bij een temperatuur van 4° tot 6°C.

Etikettering – Op het etiket van de fles dienen alle gegevens te worden vermeld, die voorkomen op het modeletiket (Bijlage 4). Wat oplossingen betreft, wordt als de datum van bereiding aangehouden de datum van de warmtebehandeling in de laatste fles.

4. *Menselijk normaal immunoglobuline*

Menselijk normaal immunoglobuline 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 ten minste 1000 donors.

Het bereidingsproces behoort zodanig te zijn dat het produkt voldoet aan de hierna volgende eisen en dat het eindprodukt geen serumhepatitis overbrengt. Bovendien moet de bereidingsmethode zodanig zijn dat de antistoffen die in het oorspronkelijke produkt aanwezig zijn in voldoende mate in het eindprodukt worden geconcentreerd. Voor elk eindprodukt moet worden aangetoond dat de gebruikte methode in dit opzicht bevredigend is door in het oorspronkelijke produkt en het eindprodukt de antistoffen tegen ten minste één virus en één bacteriële toxine te titreren. Hiervoor worden antistoffen gekozen, waarvoor erkende titreermethoden bestaan.

Tijdens het bereidingsproces mogen geen antiseptica of bacteriostatica worden toegevoegd. Ter handhaving van de bacteriële steriliteit en de stabiliteit van het eindprodukt kan daaraan een passend conserveermiddel en een passende stabilisator worden toegevoegd.

Het eindprodukt wordt uitgegeven in de vorm van een oplossing waarvan de immunoglobulineconcentratie 10 tot 17 g per 100 ml moet zijn.

Identificatie –

- (i) Door middel van precipitatietechnieken met specifieke antisera moet worden aangetoond dat het produkt uitsluitend menselijke plasma-eiwitten bevat.

- (ii) Bij onderzoek onder aanvaardbare en geëigende omstandigheden met behulp van de vrije elektroforesetechniek moet blijken dat ten minste 90% der eiwitten een loopsnelheid heeft gelijk aan die van de gamma-component der globulinen uit normaal menselijk plasma.

Stabiliteit – Zowel vóór als na verhitting gedurende 7 dagen bij 37°C mag de eindoplossing geen zichtbare tekenen van neerslag of troebeling vertonen. Aanbevolen wordt ook controle-onderzoeken met behulp van een ultra-centrifuge te verrichten om na te gaan in hoeverre het produkt wordt afgebroken tot bestanddelen van lager moleculair gewicht. De gebruikte methode moet een van de methoden zijn die zijn goedgekeurd door de nationale controleinstantie.

Zuurgraad – De pH van de eindoplossing, gemeten bij een temperatuur van 15°C tot 25°C na verdunning tot 1% g/v eiwit met natriumchlorideoplossing 0,15 M, moet $6,8 \pm 0,4$ zijn.

Steriliteit – Het eindprodukt moet steriel zijn, indien dit bacteriologisch wordt onderzocht volgens een geëigende methode.

Wijze van bewaren – Oplossingen van menselijk normaal immunoglobuline dienen te worden bewaard in een steriele fles, die zodanig is afgesloten dat geen micro-organismen kunnen binnendringen, beschermd tegen licht en bij een temperatuur van 4° tot 6°C.

Etikettering – Op het etiket van het receptaculum dienen alle gegevens te worden vermeld die voorkomen op het modeletiket (Bijlage 5). De datum van bereiding is die van het vullen van de fles waarin de oplossing wordt bewaard.

5. *Menselijke specifieke immunoglobulinen*

Menselijke specifieke immunoglobulinen bevatten antistoffen tegen bepaalde virale of bacteriële agentia. Derhalve kunnen zij worden bereid uit mengsels van bloedplasma afkomstig van een beperkt aantal donoren.

De volgende menselijke specifieke immunoglobulinen zijn in deze eisen opgenomen:

Menselijk anti-tetanus immunoglobuline

Menselijk anti-vaccinia immunoglobuline.

Andere specifieke menselijke immunoglobulinen kunnen worden ontwikkeld en wanneer er een daarop betrekking hebbende internationale standaard bestaat, dienen zij op basis van die standaard te worden onderzocht en moet hun activiteit in internationale eenheden worden uitgedrukt.

Menselijk anti-vaccinia immunoglobuline mag niet minder dan 500 IE per ml vaccinia antistoffen bevatten, hetgeen dient te worden bepaald door middel van een neutralisatietest op chorioallantoïes membranen of in een weefselkweek. Menselijk antitetanus

immunoglobuline mag niet minder dan 50 IE per ml tetanus anti-toxine bevatten, hetgeen dient te worden bepaald door middel van een neutralisatietest bij dieren.

Menselijke specifieke immunoglobulinen moeten bovendien voldoen aan de eisen omschreven in paragraaf 4. Menselijk normaal immunoglobuline.

Afhankelijk van het gehalte aan antistoffen, kan de immunoglobulineconcentratie van de eindoplossing variëren tussen 10 en 17 g per 100 ml.

Etikettering – Het etiket op het receptaculum dient alle gegevens te vermelden die voorkomen op het model-etiket (Bijlage 5). Bovendien dient op het etiket de activiteit te worden vermeld, uitgedrukt in internationale eenheden, in vergelijking met de desbetreffende internationale standaard of het internationale referentie-preparaat.

6. Gedroogd menselijk fibrinogeen

Gedroogd menselijk fibrinogeen is een gedroogd produkt dat het oplosbare bestanddeel bevat van vloeibaar menselijk bloedplasma dat door toevoeging van thrombine wordt omgezet in fibrine. De toe te passen bereidingsmethode dient zodanig te zijn dat een produkt wordt verkregen dat aan de hieronder genoemde eisen voldoet en dat het gevaar van overbrenging van serumhepatitis tot een minimum terugbrengt. Plasmamengsels, die gebruikt worden voor het bereiden van fibrinogeen, dienen te zijn samengesteld uit het bloedplasma afkomstig van een zo gering mogelijk aantal donors.

Tijdens het bereidingsproces mogen geen antiseptica of bacteriostatica worden toegevoegd. Het eindprodukt dient te worden gedroogd volgens de vriesdroogmethode.

Oplosbaarheid – Bij toevoeging van de aanbevolen hoeveelheid water dient het gedroogde produkt volledig oplosbaar te zijn. Binnen een tijdsduur van 60 minuten na het oplossen mag zich geen neerslag vormen.

Identificatie –

1. Door middel van precipitatietechnieken met specifieke antisera mogen uitsluitend menselijke plasma-eiwitten worden aangetoond.

2. Het pas opgeloste produkt heeft de eigenschap te stollen door toevoeging van thrombine. Indien thrombine wordt toegevoegd aan een oplossing van menselijk fibrinogeen van dezelfde concentratie als die van vers normaal bloedplasma, dient stolling op te treden binnen een tijdsduur die niet langer is dan het dubbele van de tijd waarin stolling optreedt in vers normaal bloedplasma na toevoeging van thrombine.

3. Stolbaar eiwit. Ten minste 50% van het totale eiwitgehalte dient door thrombine tot stolling te kunnen worden gebracht.

Gewichtsverlies door droging – Indien gedroogd boven fosforpentoxyde, bij ten hoogste 0,02 mm kwikdruk gedurende 24 uur, mogen preparaten niet meer dan 0,5% aan gewicht verliezen.

Steriliteit – Het opgeloste eindproduct moet steriel zijn, indien dit bacteriologisch wordt onderzocht volgens een geëigende methode.

Wijze van bewaren – Menselijk fibrinogeen dient te worden bewaard onder stikstof of in vacuo, in een steriele fles, die zodanig is afgesloten dat geen micro-organismen kunnen binnendringen en dat, voor zover mogelijk, de inhoud is gevrijwaard tegen vocht; het plasma wordt beschermd tegen licht en bewaard bij de daarvoor aanbevolen temperatuur.

Etiketgeving – Op het etiket van de fles dienen alle gegevens te worden vermeld die voorkomen op het modeletiket (Bijlage 6). De bereidingsdatum is die waarop het produkt voor het laatst werd opgelost vóór het vriesdroogproces.

7. Gedroogd of bevroren menselijk bloed stollingsfactor VIII

I. Aan donors gestelde eisen

Donors moeten een goede gezondheid genieten en in het bijzonder vrij zijn van besmettelijke ziekten overeenkomstig de normen vastgesteld voor gedroogd menselijk bloedplasma.

II. Aan de produkten gestelde eisen

Steriliteit en afwezigheid van toxiciteit. Het eindproduct dient steriel en pyrogeenvrij te zijn. Indien de cryoprecipitatie wordt verricht in plastic zakken, mag het produkt geen organische oplosmiddelen of andere vreemde, in het bevroeringsmengsel aanwezige stoffen bevatten. Men kan voorkomen dat zodanige stoffen door de wanden van de plastic zak heendringen door de zak gedurende de hele periode van onderdompeling te plaatsen in een tweede ondoordringbare zak. Het risico van het scheuren van de plastic zak tijdens het bewaren in bevroren toestand kan worden verminderd door elke zak in een beschermende doos te plaatsen.

Erytrocyten, leukocyten en bloedplaatjes – Het centrifugeren dient zodanig te geschieden dat de gevormde bloedelementen zo snel en zo volledig mogelijk na het afnemen worden weggenomen.

Oplosbaarheid – Na de toevoeging van het aangegeven passende oplosmiddel dient het gedroogde produkt in minder dan 30 minuten bij een temperatuur van 37°C volledig te zijn opgelost. Er kunnen kleine deeltjes fibrinogeen achterblijven die gemakkelijk afscheidbaar zijn.

Stabiliteit – Bij een temperatuur van 20°C mag het produkt binnen drie uur nadat het is opgelost geen tekenen van neerslag vertonen.

Activiteit – Het opgeloste produkt dient de aangegeven minimumhoeveelheid aan factor VIII te bevatten, waarbij een eenheid overeenkomt met de activiteit van 1 ml gemiddeld normaal vers plasma, gemeten volgens een door de bevoegde nationale autoriteit goedgekeurde methode.

Afwezigheid van onregelmatige antistoffen en, indien het produkt is bestemd voor patiënten onafhankelijk van hun ABO-groep, een titer van anti-A en anti-B antistoffen van niet meer dan 32.

Identificatie – Door middel van precipitatietechnieken met specifieke anti-sera moet worden aangetoond dat het produkt uitsluitend menselijke plasma-eiwitten bevat.

Gewichtsverlies door droging – Indien gedroogd boven fosforpentoxyde, bij ten hoogste 0,02 mm kwikdruk gedurende 24 uur, mogen gevriesdroogde preparaten niet meer dan 1,5 procent aan gewicht verliezen.

Wijze van bewaren – Menselijk bloed factor VIII dient te worden bewaard in diepgevroren toestand bij een temperatuur onder -30° C en in gevriesdroogde toestand bij een temperatuur lager dan 5°C en beschermd tegen licht. Het gedroogde produkt dient te worden bewaard onder stikstof of in vacuo, in een steriele fles die zodanig is afgesloten dat geen micro-organismen kunnen binnendringen en dat de inhoud zoveel mogelijk is gevrijwaard tegen vocht. Het bewaren in bevroren toestand mag niet langer duren dan zes maanden, en in gedroogde toestand niet langer dan een jaar, tenzij het produkt opnieuw is onderzocht op de minimaal vereiste activiteit.

Etikettering – Op het etiket van het produkt dienen alle gegevens te worden vermeld die voorkomen op het model etiket (Bijlage 7).

8. *Gedroogd menselijk bloed stollingsfactor IX*

I. *Aan donors gestelde eisen*

Donors moeten een goede gezondheid genieten en in het bijzonder vrij zijn van besmettelijke ziekten overeenkomstig de normen vastgesteld voor gedroogd menselijk bloedplasma.

II. *Aan het concentraat gestelde eisen*

Steriliteit en afwezigheid van toxiciteit – Het eindprodukt dient na onderzoek volgens geëigende methoden steriel, pyrogeenvrij en vrij van ongewenste vaatvernauwende effecten of invloeden op de ademhaling te zijn. Het onderzoek op de afwezigheid van vaatvernauwende effecten dient te worden uitgevoerd in een hond of een kat.

Oplosbaarheid – De toevoeging van de aangegeven hoeveelheid oplosmiddel moet volledige oplossing binnen 10 minuten bij een temperatuur van 37°C ten gevolge hebben.

Thromboplastine activiteit en afwezigheid van vrije thrombine – De tijdsduur voor de verhoging van het kalkgehalte (recalcificatie) van een normaal plasma, gemeten bij 37°C in aanwezigheid van een gelijk volume aan verschillende oplossingen van het opgeloste produkt mag niet minder zijn dan 40 seconden. Het opgeloste produkt, met een gelijk volume (300 mg/100 ml) aan fibrinogeen daaraan toegevoegd, mag niet coaguleren binnen 6 uren bij 37° C.

Activiteit – Het opgeloste produkt dient de aangegeven minimumhoeveelheid factor IX te bevatten, waarbij een eenheid overeenkomt met de activiteit van 1 ml van gemiddeld normaal vers plasma, gemeten volgens een door de bevoegde nationale autoriteit goedgekeurde methode.

Opbrengst en stabiliteit in vivo – De bereidingsmethode dient zodanig te zijn dat de injectie van een dosis van 50 eenheden/kg lichaamsgewicht, snel intraveneus toegediend en bij gebruik van verschillende partijen van aan verschillende patiënten gegeven stoffen, binnen 15 minuten, bij afwezigheid van een specifieke negatieve katalysator en onder basale omstandigheden een gemiddelde stijging veroorzaakt van niet minder dan 30 eenheden/100 ml plasma en de aanwezigheid, na 24 uur, van een gemiddelde stijging van niet minder dan 6 eenheden/100 ml.

Identificatie – Door middel van precipitatietechnieken met specifieke anti-sera moet worden aangetoond dat het produkt uitsluitend menselijke plasma-eiwitten bevat.

Gewichtsverlies door droging – Indien gedroogd boven fosforpentoxyde bij ten hoogste 0,02 mm kwikdruk gedurende 24 uur, mag het produkt niet meer dan 1,5 procent aan gewicht verliezen.

Wijze van bewaren – De produkten dienen droog te worden bewaard bij een temperatuur lager dan 5°C. Het bewaren mag niet langer duren dan twee jaar, tenzij het produkt opnieuw is onderzocht op zijn activiteit.

III. *Etikettering* – Op het etiket van het produkt dienen alle gegevens te worden vermeld die voorkomen op het model etiket (Bijlage 8).

II. De volgende teksten vormen de Bijlagen 7, 8, 9 en 10 bij het Protocol bij de Europese Overeenkomst betreffende de uitwisseling van geneesmiddelen van menselijke oorsprong.

BIJLAGE 7 BIJ HET PROTOCOL
RAAD VAN EUROPA

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

1. Naam en adres van de producent:
 2. Gedroogd menselijk bloed stollingsfactor VIII, of
Bevroren menselijk bloed stollingsfactor VIII:
Wijze van bereiding:
 3. Partij No.:
 4. Minimale hoeveelheid factor VIII, hoeveelheid totale eiwit-
ten, aard en hoeveelheid van toegevoegde stoffen:
 5. Aard en volume van het oplosmiddel:
 6. Aantal donors per partij:
 7. Haemaglutininetiter niet groter dan I:32, of Bloedgroep ABO
 8. Datum van bereiding:
 9. Vervaldatum:
 10. Beschermen tegen licht en in bevroren toestand bewaren be-
neden een temperatuur van -30°C , of gedroogd bij een tem-
peratuur beneden 5°C .
 11. Na oplossing van het produkt onmiddellijk intraveneus toe-
dienen of uiterlijk na 3 uur bewaring bij een temperatuur van
 20°C .
-

BIJLAGE 8 BIJ HET PROTOCOL
RAAD VAN EUROPA

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

1. Naam en adres van de producent:
 2. Gedroogd menselijk bloed stollingsfactor IX:
Andere aanwezige bloedstollingsfactoren:
Wijze van bereiding:
 3. Partij No.:
 4. Minimale hoeveelheid factor IX, hoeveelheid totale eiwitten,
aard en hoeveelheid van toegevoegde stoffen:
 5. Aard en volume van het oplosmiddel:
 6. Aantal donors per partij:
 7. Datum van bereiding:
 8. Vervaldatum:
 9. Beschermen tegen licht en bewaren bij een temperatuur be-
neden 5° C.
 10. Na oplossing van het produkt onmiddellijk intraveneus toe-
dienen.
-

BIJLAGE 9 BIJ HET PROTOCOL
RAAD VAN EUROPA

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

1. Naam en adres van de producent:
2. Steriel en pyrogeenvrij gedistilleerd water:

Voor het oplossen van

gedroogd menselijk bloedplasma
gedroogd menselijk albumine
gedroogd menselijk fibrinogeen, of
gedroogd gestold menselijk bloed factoren
VIII en IX

3. Hoeveelheid ml.
-

BIJLAGE 10 BIJ HET PROTOCOL
RAAD VAN EUROPA

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

1. Naam en adres van de producent:
2. Toedieningssysteem:

Toedieningssysteem voor het toedienen van menselijk bloed, opgelost gedroogd menselijk bloedplasma, menselijk albumine, gepasteuriseerde plasma-eiwitoplossing, menselijk fibrinogeen of bevoren of gedroogd gestold menselijk bloed factor VIII of gedroogd gestold menselijk bloed factor IX.

III. De tekst van Bijlage 9 bij het Protocol bij de Europese Overeenkomst betreffende de uitwisseling van geneesmiddelen van menselijke oorsprong, zoals is vastgesteld bij het proces-verbaal van de Secretaris-Generaal op 21 september 1970, vormt Bijlage 11 bij dit Protocol.

GEDAAN te Straatsburg, op 27 juli 1973.

(w.g.) LUJO TONCIC-SORINJ
Secretaris-Generaal.

D. PARLEMENT

Zie *Trb.* 1961, 98 en de rubrieken J van *Trb.* 1961, 98 en van *Trb.* 1971, 20.

De wijziging d.d. 27 juli 1973 van Protocol en Bijlagen heeft ingevolge artikel 62, eerste lid, letter *b*, van de Grondwet niet de goedkeuring der Staten-Generaal.

E. BEKRACHTIGING

Zie *Trb.* 1961, 98, *Trb.* 1967, 142 en *Trb.* 1971, 20.

F. TOETREDING

Zie *Trb.* 1971, 20.

G. INWERKINGTREDING

Zie *Trb.* 1959, 118, *Trb.* 1961, 98, *Trb.* 1967, 142, *Trb.* 1969, 109 en *Trb.* 1971, 20.

J. GEGEVENS

Zie *Trb.* 1959, 118, *Trb.* 1961, 98, *Trb.* 1967, 142, *Trb.* 1969, 109 en *Trb.* 1971, 20.

Voor het op 5 mei 1949 te Straatsburg tot stand gekomen Statuut van de Raad van Europa zie ook, laatstelijk, *Trb.* 1972, 170.

Uitgegeven de zevenentwintigste februari 1974.

De Minister van Buitenlandse Zaken,
M. VAN DER STOEL.