



Strasbourg, 4 June 1992

SP-HM (92) 4

Item 21.1 of the Agenda

COMMITTEE OF EXPERTS ON
BLOOD TRANSFUSION AND IMMUNOHAEMATOLOGY (SP-HM)

COMMITTEE D'EXPERTS SUR LA TRANSFUSION SANGUINE
ET L'IMMUNOHOMATOLOGIE (SP-HM)

14th meeting/14ème réunion

Luxembourg, 18-22.V.1992

European Agreement No 26 - Revised Text of the Protocol
Accord Européen n° 26 - Projet de Protocole Révisé

Secretariat Note / Note du Secrétariat

This document contains the revised text of the protocol to European Agreement No. 26, and includes amendments received by the Secretariat after doc CDSP (91) 32 addendum I was submitted to the CDSP in November 1991. New additions are underlined, deletions are shadowed.

Ce document contient le texte révisé du protocole à l'Accord Européen No. 26, et inclut des amendements reçus au Secrétariat suite au doc CDSP (91) 32 add I, qui a été soumis au CDSP en novembre 1991. Les nouveaux textes sont soulignés, ceux qui sont supprimés sont ombrés.

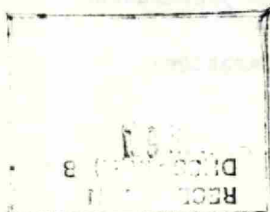


TABLE OF CONTENTS

Page

Certificate of the Secretary General of the Council of Europe	
Certificat du Secrétaire Général du Conseil de l'Europe	
Protocol to the European Agreement on the exchange of therapeutic substances of human origin/Protocole à l'Accord européen relatif à l'échange de substances thérapeutiques d'origine humaine	
Part I - General provisions/	
Partie I - Conditions générales	
Part II - Specific Conditions/	
Partie II- Conditions spécifiques	
1. Whole blood/Sang total	6
2. Red Cells/Globules rouges	10
3. Washed red cells/Globules rouges lavés	10
4. Leucocyte-poor and leucocyte "free" red cells/..... Globule rouges pauvres en leucocytes et "déleucocytés"	14
5. Platelets/Plaquettes	16
6. Frozen fresh plasma (FFP) for transfusion/..... Plasma frais congelé (PFC) pour transfusion	16
7. Albumini humani solutio	24
8. Proteinorum plasmatis humani solutio	
9. Immunoglobulinum humanum normale	
10. Immunoglobulinum humanum anti-D	
11. Immunoglobulinum humanum morbillicum	
12. Immunoglobulinum humanum tetanicum	
13. Immunoglobulinum humanum vaccenicum	
14. Immunoglobulinum humanum hepatitis A (in preparation/en préparation)	
15. Immunoglobulinum humanum hepatitis B (in preparation/en préparation)	
16. Immunoglobulinum humanum rabicum (in preparation/en préparation)	

17. Immunoglobulinum humanum varicellae zosterici (in preparation/
en préparation)
18. Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum (in preparation/
en préparation)
19. Immunoglobulinum humanum rubellae
20. Immunoglobulinum humanum cytomegalovirosis (in preparation/
en préparation)
21. Factor VIII coagulationis sanguinis humani cryodesiccatum
22. Factor IX coagulationis sanguinis humani cryodesiccatum
23. Antithrombinum III humanum (in preparation/en préparation)
24. Thrombinum humanum (" ")

Annexe 1 to the Protocol: Certificate

Annexe 1 au Protocole: Certificat

Annex 2 to the Protocol - Freedom from toxicity of plastic blood
transfusion equipment

Annexe 2 au Protocole - Innocuité des appareillages de transfusion
sanguine en matière plastique

27

* In conformity with the decision taken on ... by the States Parties to the European Agreement on the Exchange of Therapeutic Substances of Human Origin, the references to the monographs mentioned in the present Protocol are those of the European Pharmacopoeia. Monographs are identified by their serial number and date of publication. If a monograph is revised, the later version is to be referred to.

* Conformément à la décision prise le ... par les Etats parties à l'Accord européen relatif à l'échange des substances thérapeutiques d'origine humaine, les références aux monographies contenues dans le présent Protocole doivent s'entendre comme visant les monographies en vigueur de la Pharmacopée européenne. Les monographies sont identifiées par les numéros de série et la date de publication. Si une monographie est révisée, il faut se référer à la dernière version.

**EUROPEAN AGREEMENT ON THE EXCHANGE
OF THERAPEUTIC SUBSTANCES OF HUMAN ORIGIN**
of 15 December 1958

**ACCORD EUROPEEN RELATIF A L'ECHANGE
DE SUBSTANCES THERAPEUTIQUES D'ORIGINE HUMAINE**
du 15 décembre 1958

CERTIFICATE OF THE SECRETARY GENERAL
containing the revised text of the Protocol to the European Agreement
on the Exchange of Therapeutic Substances of Human Origin and Annexes to the said Protocol

PROCÈS-VERBAL DU SECRÉTAIRE GÉNÉRAL
comportant le texte révisé du Protocole à l'Accord européen
relatif à l'échange de substances thérapeutiques d'origine humaine et des Annexes audit Protocole

STRASBOURG
Avril 1982 - Avril 1982

CERTIFICATE
OF THE SECRETARY GENERAL
OF THE COUNCIL OF EUROPE

Whereas it is stated in the fourth paragraph of Article 4 of the European Agreement of 15 December 1958 on the Exchange of Therapeutic Substances of Human Origin that the Protocol and its Annexes may be amended by the Governments of the Contracting Parties to the said Agreement :

Whereas, at the ... meeting of the Ministers' Deputies held in Strasbourg from ... to ... 199., the representatives to the Committee of Ministers of the Council of Europe of the Governments of Belgium, Cyprus, Denmark, France, the Federal Republic of Germany, Greece, Ireland, Italy, Liechtenstein, Luxembourg, Malta, the Netherlands, Norway, Sweden, Switzerland, Turkey and the United Kingdom, as well as (by letter of) the European Economic Community, Contracting Parties to the said Agreement, adopted amendments with respect to the text of the Protocol to the Agreement,

Whereas such amendments aim, inter alia, at inserting references to monographs of the European Pharmacopoeia concerning blood products, which apply to all Contracting Parties /independently of the fact that they are or not Parties to the Convention on the elaboration of a European Pharmacopoeia of 22 July 1964/;

The Secretary General
hereby certifies as follows :

The following text constitutes the Protocol to the European Agreement on the Exchange of Therapeutic Substances of Human Origin.

PROCÈS-VERBAL
DU SECRÉTAIRE GÉNÉRAL
DU CONSEIL DE L'EUROPE

Considérant que le quatrième alinéa de l'article 4 de l'Accord européen du 15 décembre 1958 relatif à l'échange de substances thérapeutiques d'origine humaine énonce que le Protocole et ses annexes pourront être modifiés ou complétés par les Gouvernements des Parties audit Accord ;

Considérant que, au cours de la ...e réunion tenue au niveau des Délégués des Ministres à Strasbourg du ... au ... 199., les représentants au Comité des Ministres du Conseil de l'Europe des Gouvernements de la Belgique, de Chypre, du Danemark, de la France, de la République Fédérale d'Allemagne, de la Grèce, de l'Irlande, de l'Italie, du Liechtenstein, du Luxembourg, de Malte, des Pays-Bas, de la Norvège, de la Suède, de la Suisse, de la Turquie, et du Royaume-Uni, ainsi que (par lettre du) la Communauté économique européenne, Parties Contractantes audit Accord, ont adopté des amendements au texte du Protocole à l'Accord,

Considérant que ces amendements ont pour objet, notamment, l'insertion de références à des monographies de la Pharmacopée Européenne concernant les produits sanguins, lesquelles s'appliquent à toutes les Parties à l'Accord /qu'elles soient ou non Parties à la Convention relative à l'élaboration d'une Pharmacopée européenne du 22 juillet 1964/;

Le Secrétaire Général certifie,
par les présentes, ce qui suit :

Le texte ci-après constitue le Protocole à l'Accord européen relatif à l'échange de substances thérapeutiques d'origine humaine.

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, as indicated shall be affixed to each container or giving-set.

B. Packing and dispatch

Whole human blood and red cell preparations shall be dispatched in containers in which a temperature of 1° to 10°C is maintained throughout the period of transport.

This condition is not required for the other blood products mentioned in the Protocol; however, all blood products must be shipped in conditions which will preserve optimum viability and function.

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 references mentioned ~~set out~~ in Annex 2 to this Protocol.

E. Donor

Whatever collection method is used, the donor must fulfill the requirements given by the Council of Europe and any additional requirements of the Health Authorities of the country in which the bleeding takes place.

[This paragraph has been moved from Section 6 (FFP) as it concerns all blood products]

PROTOCOLE A L'ACCORD EUROPEEN
RELATIF A L'EXCHANGE DE SUBSTANCE THERAPEUTIQUES
D'ORIGINE HUMAINE

PREMIERE PARTIE

CONDITIONS GENERALES

A. Etiquetage

Chaque récipient ou accessoire doit être muni, avant son expédition, d'une étiquette en langues anglaise et française, établie selon les indications données.

B. Emballage et expédition

Le Sang Humain Total et les dérivés érythrocytaires doivent toujours être expédiés dans un emballage qui maintiendra une température de 1° à 10°C durant toute la période de transport.

Cette condition n'est pas exigée pour les autres produits sanguins inclus dans le Protocole; toutefois, tous les produits sanguins doivent être transportés dans des conditions assurant une viabilité et efficacité optimales.

C. Produits et accessoires

Les produits et accessoires mentionnés dans la IIème partie du présent Protocole doivent être 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 références mentionnées à l'Annexe 2 du présent Protocole.

E. Donneur

Quelle que soit la méthode de prélèvement, le donneur doit satisfaire aux recommandations du Conseil de l'Europe et à toutes exigences complémentaires des autorités sanitaires du pays dans lequel le prélèvement est effectué.

[Ce paragraphe a été transféré de la section 6 (PFC) étant donné qu'il s'applique à tous les produits du sang]

PART II

SPECIFIC PROVISIONS

1. Whole blood

Definition

Whole blood for transfusion or for the preparation of blood components is blood from a suitable donor drawn into a suitable reseptacle containing a sterile and pyrogen-free anticoagulant and preservative solution.

Donor

The donor must satisfy the recommendations adopted [~~requirements given~~] by the Council of Europe and any additional requirements given by the health authorities of the country in which the bleeding takes place.

Equipment

The equipment must satisfy the relevant recommendations adopted [~~requirements given~~] by the Council of Europe, the monographs of the European Pharmacopoeia and any additional requirements given by the health authorities of the country in which the bleeding takes place.

Anticoagulant and preservation solution

The anticoagulant and preservative solution must satisfy the requirements of the European Pharmacopoeia.

Bleeding

The blood shall be withdrawn aseptically and in a way which prevents unnecessary activation of the coagulation factors. The amount of blood drawn shall relate [~~correspond~~] to the amount of the anticoagulant solution. When withdrawal is complete, the container shall be immediately closed.

Further handling of the unit

The further handling of the unit and its content depends upon the purpose of drawing the blood. If the unit is going to be given as a whole blood transfusion, the unit shall be sealed and placed in a refrigerator at $4 \pm 2^{\circ}\text{C}$.

IIème PARTIE

CONDITIONS SPECIFIQUES

1. Sang total

Définition

Le sang total destiné à être transfusé ou utilisé pour la préparation de composants sanguins est du sang prélevé sur un donneur approprié dans un récipient à cet effet contenant une solution anticoagulante et de conservation stérile et apyrogène.

Donneur

Le donneur doit satisfaire aux recommandations adoptées par le Conseil de l'Europe, à toutes exigences complémentaires des autorités sanitaires du pays dans lequel le prélèvement est effectué.

Appareillages

Les appareillages doivent satisfaire aux recommandations adoptées par le Conseil de l'Europe, aux monographies de la Pharmacopée Européenne et à toutes exigences complémentaires des autorités sanitaires du pays dans lequel le prélèvement est effectué.

Solution anticoagulante - de conservation

La solution anticoagulante et de conservation doit satisfaire aux exigences de la Pharmacopée européenne.

Prélèvement

Le sang doit être prélevé dans des conditions d'asepsie et de manière à éviter une activation inutile des facteurs de coagulation. La quantité de sang prélevé sera proportionnelle (correspondra) à la quantité de solution coagulante. A la fin du prélèvement, le récipient sera immédiatement fermé.

Manipulation ultérieure de l'unité

La manipulation ultérieure de l'unité et de son contenu dépend de l'objectif du prélèvement. Si l'unité doit être transfusée sous forme de sang total, on la scelle et on la place dans un réfrigérateur à $4 \pm 2^{\circ}\text{C}$.

Storage

The storage time must not exceed the time permitted by the anticoagulant and preservative solution used. The storage temperature should be $4 \pm 2^{\circ}\text{C}$. If the temperature of the blood at any time during the storage or transportation exceeds $+10^{\circ}\text{C}$, the unit should be used immediately or discarded; if the temperature falls below $+1^{\circ}\text{C}$, the unit should be discarded.

Blood groups

The blood groups shall have been determined by examining a separate sample of the donor's blood. The blood group under the ABO system shall have been determined by examination of both the red cells and the serum. The D factor of the Rh system shall have been determined using two different anti-D reagents and with a technique which is suited for the detection of weak D^u antigens.

Labelling

The labelling shall comply with the relevant national legislation and international agreements. The label on the container states:

- the name and volume of the preparation;
- the producer's name and address;
- a number identifying the donor;
- the ABO group; the ABO and Rh blood groups shall be given with black letters on white background; no colour code for the ABO groups should be used;
- the Rh (D) group, specifying "Rh positive" or "Rh pos" if D positive and "Rh negative" or "Rh neg" if D negative; in addition the Rh phenotype may be given;
- the composition and volume of the anticoagulant and preservative solution;
- the date of collection and the expiry date;
- the temperature of storage;
- that the blood must not be used for transfusion if there is abnormal haemolysis or other signs of deterioration;
- that the blood must be administered through a suitable transfusion set incorporating a filter.

Conservation

Le temps de conservation ne doit pas excéder le temps autorisé par la solution anticoagulante et de conservation employée. La température de conservation doit être de $4 \pm 2^{\circ}\text{C}$. Si à un moment quelconque en cours de conservation ou de transport la température du sang excède $+10^{\circ}\text{C}$, il faut utiliser l'unité immédiatement ou l'éliminer; si la température descend au-dessous de $+1^{\circ}\text{C}$, l'unité doit être éliminée.

Groupes sanguins

Les groupes sanguins doivent avoir été déterminés par examen d'un échantillon séparé du sang du donneur. Dans le système ABO ils devront avoir été déterminés par examen des globules rouges et du sérum. Le facteur D du système Rh devra avoir été déterminé à l'aide de deux réactifs anti-D différents et par une technique permettant de déceler les antigènes faibles D^u .

Etiquetage

L'étiquetage doit être conforme à la législation nationale et aux accords internationaux à cet égard. L'étiquette du récipient indique:

- le nom et le volume du produit;
- le nom et l'adresse du producteur;
- un numéro pour l'identification du donneur;
- le groupe ABO; les groupes sanguins ABO et Rh seront indiqués en lettres noires sur fond blanc; aucun code en couleur ne devra être employé pour les groupes ABO;
- le groupe Rh (D), en spécifiant "Rh positif" ou "Rh pos" si D positif et "Rh négatif" ou "Rh nég" si D négatif; on pourra également indiquer le phénotype Rh;
- la composition et le volume de la solution anticoagulante et de conservation;
- la date de prélèvement et celle d'expiration;
- la température de conservation;
- que le produit ne doit pas être transfusé s'il y a hémolyse anormale ou autres signes de détérioration;
- que le sang doit être administré au moyen d'un appareil à transfusion approprié comportant un filtre.

2. Red cells

Red cells are prepared from a unit of blood from which most of the plasma has been removed. The preparation contains most of the red cells of the unit from which it has been prepared; other cell components may be present or may have been partially removed.

The liquid content of the preparation will consist of the residual plasma to which an additive [appropriate isotonic artificial aqueous] solution may be added. The quantity of the additive solution (approximate percentage of erythrocyte volume (haematocrit)) shall be indicated on the label.

All operations required in the preparation shall be carried out under aseptic conditions. Separation of components shall be carried out using a sterile, closed system and by compression only. No antiseptic or bacteriostatic agents should be added.

Storage

The red cells may be stored at a temperature of $4 \pm 2^{\circ}\text{C}$ until the date stated on the label.

Labelling

The label on the container states in particular:

- the name of the preparation;
- the producer's name and address;
- a reference number identifying the donor;
- the ABO and Rh (D) group as indicated under "whole blood";
- the composition of the anticoagulant and preservative solution(s);
- the date on which the blood was collected and processed;
- the date after which the red cells are not suitable for transfusion;
- the approximate percentage of erythrocyte volume (haematocrit);
- the conditions of storage;
- that the red cells must not be used for transfusion if there is any visible evidence of abnormal haemolysis or other deterioration.

3. Washed red cells

Washed red cells are red cells which are separated from the plasma and the other cellular components of human whole blood by centrifugation, and then washed in saline to remove the plasma proteins. The plasma proteins may be partly or almost totally removed. A minimum of five washings may be necessary to achieve a cell suspension practically free of plasma protein. After the last washing the red cells are suspended in saline. The volume of red cells should constitute between 65 and 75% of the total volume of the product.

2. Globules rouges

Les globules rouges sont préparés à partir d'une unité de sang d'où la plus grande partie du plasma a été soustraite. La préparation contient presque tous les globules rouges de l'unité employée à cet effet; les autres éléments cellulaires peuvent être présents ou peuvent avoir été partiellement enlevés.

Le contenu liquide de la préparation est constitué par le plasma résiduel auquel, peut être ajouté un soluté additif. artificiel isotonique adéquat. La quantité de soluté additif pourcentage approximatif d'érythrocytes en volume (hématocrite) doit être mentionnée sur l'étiquette.

Les manipulations nécessaires à la préparation doivent être conduites aseptiquement. La séparation des éléments doit être faite en circuit stérile fermé et toujours par compression. Aucune substance antiseptique ou bactériostatique ne doit être ajoutée.

Conservation

Les globules rouges doivent être conservés à une température de $4 \pm 2^{\circ}\text{C}$ jusqu'à la date indiquée sur l'étiquette.

Etiquetage

L'étiquette du récipient indique en particulier :

- nom du produit;
- nom et adresse du producteur;
- numéro de référence pour l'identification du donneur;
- groupe ABO et Rh (D) comme indiqué sous "sang total");
- composition de la (des) solution(s) anticoagulantes et de conservation;
- date de prélèvement et de préparation;
- date après laquelle les globules rouges sont impropres à la transfusion;
- pourcentage approximatif d'érythrocytes en volume (hématocrite);
- conditions de conservation;
- que le produit ne doit pas être utilisé pour transfusion s'il y a, à l'inspection, signe d'hémolyse anormale ou d'autre détérioration.

3. Globules rouges lavés

Le concentré de globules rouges lavés consiste en des érythrocytes qui ont été séparés du plasma et d'autres composants cellulaires contenus dans le sang humain total par centrifugation; ces globules sont alors lavés dans un soluté isotonique afin d'éliminer les protéines plasmatiques. Ces dernières peuvent être éliminées, soit partiellement, soit presque entièrement. Un minimum de cinq lavages peut être nécessaire pour obtenir une suspension cellulaire totalement exempte de protéines plasmatiques. Après le dernier

All operations required in the preparation shall be carried out under aseptic conditions. No antiseptic or bacteriostatic agents should be added.

Storage

Not more than 24 hours at $4 \pm 2^{\circ}\text{C}$ after preparation of the washed red cells was started. This maximum storage time shall be used only when the washing procedures have been performed under favourable conditions and without any complications.

Quality control

Residual plasma protein in protein poor red cells: $< 0.5 \text{ g/unit}$.

Residual plasma protein in "protein free" red cells:
negative screening test (eg sulphosalicylic acid test)
on wash supernatant.

Labelling

The label on the container shall state in particular:

- the name of the preparation (indicating whether protein poor or protein free, or the number of washing procedures);
- the producer's name and address;
- a reference number identifying the donor;
- the ABO and Rh (D) group, as indicated under "whole blood";
- the date on which the blood was collected;
- the date and hour on which the washing procedures were started;
- that the preparation is to be transfused preferably within six hours following the start of the washing procedures and at the latest within 24 hours;
- the conditions of storage;
- that the preparation must not be used for transfusion if there is any visible evidence of significant free haemoglobin or other deterioration.

The storage and labelling requirement above apply also to frozen and thawed red cells.

lavage, les globules rouges sont en suspension dans le soluté isotonique. Le volume des érythrocytes devrait constituer entre 65 et 75 % du volume total du produit.

Toutes les manipulations nécessaires à la préparation doivent être conduites aseptiquement. Aucune substance antiseptique ou bactériostatique ne doit être ajoutée.

Conservation

Ce produit peut être conservé jusqu'à 24 heures à une température de $4 \pm 2^\circ \text{C}$ à partir du moment où la préparation des globules rouges lavés a été commencée. Cette durée maximale de conservation doit être prise en considération uniquement lorsque le procédé de lavage a été effectué dans des conditions favorables et sans complications.

Contrôle de qualité

Protéines plasmatiques résiduelles dans les globules rouges pauvres en protéines : $< 0,5 \text{ g/Unité}$.

Protéines plasmatiques résiduelles dans les globules rouges exempts de protéines : test de dépistage négatif (par ex. test à l'acide sulphasalicylique) dans le surnageant lavé.

Etiquetage

L'étiquetage du récipient indique en particulier :

- nom du produit (indiquant si pauvre ou exempt de protéines, ou le nombre de lavages);
- nom et adresse du producteur;
- numéro de référence pour l'identification du donneur;
- groupe ABO et Rh (D), comme indiqué sous "sang total";
- date de prélèvement;
- date et heure à laquelle les procédés de lavage ont été commencés;
- que le produit est à transfuser de préférence dans les 6 heures suivant le début des procédés de lavage et au plus tard dans les 24 heures;
- conditions de conservation;
- que le produit ne doit pas être utilisé pour transfusion s'il y a, à l'examen visuel, présence importante d'hémoglobine ou autre détérioration.

Les exigences ci-dessus pour la conservation et l'étiquetage s'appliquent également aux globules rouges congelés et décongelés.

4. Leucocyte-poor and leucocyte-"free" red cells

Leucocyte-poor and leucocyte-"free" red cells are red cells which are separated from the plasma and the other cellular components of human whole blood under aseptic conditions by suitable methods, eg centrifugation and/or filtration. According to the requirements of the patient the red cell suspension may be leucocyte-poor or almost leucocyte-"free". The volume of red cells shall constitute between 50% and 75% of the total volume of the product. All operations required shall be carried out under aseptic conditions, without addition of antiseptic or bacteriostatic agents.

Storage

If the preparation has taken place in a sterile, closed system and the suspension fluid is adequate for the nutrition of the red cells the storage period may be as for whole blood. Otherwise the storage period shall be limited to 24 hours at $4 \pm 2^{\circ}\text{C}$.

Quality control

Leucocyte-poor red cell concentrate shall contain less than 1.2×10^5 leucocytes per unit. Less than 10% of the original red cell mass shall have been lost in the preparation.

Leucocyte-"free" red cell concentrate shall contain less than 5×10^5 leucocytes per unit, no abnormal haemolysis shall be detectable by inspection and the loss of red cells in the preparation shall be less than 10% of the original red cell mass.

Labelling

The label on the container shall state in particular:

- the name of the preparation (indicating whether leucocyte-poor or leucocyte-"free", or the maximum number of leucocytes the product may contain);
- the producer's name and address;
- a reference number identifying the donor;
- the ABO and Rh (D) group, as indicated under "whole blood";
- the date on which the blood was collected;
- the date on which the preparation took place;
- the date and eventually the hour after which the preparation is not suitable for transfusion;
- the conditions of storage;
- that the preparation should not be used for transfusion if there is any visible evidence of haemolysis or other deterioration.

4. Globules rouges pauvres en leucocytes et "déleucocytés"

Les globules rouges pauvres en leucocytes et "déleucocytés" sont préparés en les séparant du plasma et des autres composants cellulaires du sang total dans des conditions aseptiques par des procédés appropriés, par exemple centrifugation et/ou filtrage. Selon les besoins du patient, la suspension de globules rouges sera, soit pauvre, soit exempte de leucocytes. Le volume de globules rouges devra être compris entre 50 et 75 % par rapport au volume total du produit. Toutes les manipulations doivent être effectuées aseptiquement, sans adjonction de substance antiseptique ou bactériostatique.

Conservation

Si la préparation a été effectuée dans un système stérile fermé et si le liquide de suspension est approprié pour le maintien des globules rouges, la période de conservation peut être la même que pour le sang total. Autrement, la durée de conservation doit être limitée à 24 heures à la température de $4 \pm 2^{\circ}\text{C}$.

Contrôle de qualité

Le concentré globulaire partiellement déleucocyté doit contenir moins de $1,2 \times 10^5$ de globules blancs par unité. Moins de 10 % de la masse globulaire initiale devrait avoir été éliminée pendant la préparation.

Le concentré globulaire "déleucocyté" doit contenir moins de 5×10^5 de globules blancs résiduels par unité. Il ne doit pas y avoir d'hémolyse anormale à l'inspection et la perte de globules rouges pendant la préparation devrait être inférieure à 10 % de la masse globulaire initiale.

Etiquetage

L'étiquetage du récipient indique en particulier :

- nom du produit (avec indication si partiellement ou totalement déleucocyté ou le nombre maximum de leucocytes contenus);
- nom et adresse du producteur;
- numéro de référence pour l'identification du donneur;
- groupe ABO et Rh(D), comme indiqué sous "sang total";
- date de prélèvement;
- date de préparation;
- date et éventuellement heure après lesquelles la préparation n'est plus à utiliser pour une transfusion;
- condition de conservation;
- que le produit ne doit pas être utilisé par transfusion s'il y a, à l'inspection, signe d'hémolyse ou d'autre détérioration.

5. Platelets

Platelets are prepared from a unit of whole blood by differential centrifugation in a closed system. The preparation usually includes an intermediate step of platelet rich plasma. The centrifugal forces should be selected so as to obtain the optimum yield and a minimum of aggregation of the platelets and contamination by the other cellular components of the blood. The contamination by red cells shall be less than $0.2 - 1.0 \times 10^9$ per unit [should not be so extensive as to give the preparation a pink or red discolouration].

Storage

The platelet preparation shall be stored under conditions that will preserve the survival and function of the platelets as well as possible. The temperature should be $22 \pm 2^\circ\text{C}$. The amount of suspension medium, the plastic bag and the degree of movement should be chosen with a purpose of keeping the pH of the preparation between 6.0 and 7.4.

Quality control

The platelet preparation from one unit of whole blood shall contain not less than 60×10^9 platelets per unit. The unit shall not contain more than 0.2×10^9 leucocytes and the pH should be above 6.0 for the entire storage period. One per cent of all units with a minimum of 4 units per month should be checked.

Labelling

The label on the container shall state in particular:

- the name of the preparation;
- the producer's name and address;
- a reference number identifying the donor;
- the ABO and Rh (D) group of the donor, as indicated under "whole blood";
- the date on which the blood was collected;
- the expiration date of the preparation;
- the conditions of storage;
- that the preparation must not be used for transfusion if there is any visible evidence of deterioration.

6. Frozen fresh plasma (FFP) for transfusion

Definition

FFP is plasma obtained from a single donor and frozen within a period and to a temperature which will adequately maintain the labile coagulation factors in a functional state. It is the blood component needed for reconstituting the coagulating properties of the patient and, but only incidentally, for re-establishing the volume of plasma in the event of massive

5. Plaquettes

Les plaquettes sont préparées à partir d'une unité de sang total par centrifugation différentielle en circuit fermé. Cette préparation inclut habituellement une étape intermédiaire qui est celle de la préparation du plasma riche en plaquettes. Les forces centrifuges choisies doivent être telles que le rendement soit optimal et que l'agrégation de plaquettes et la contamination par d'autres composants cellulaires du sang soient minimales. La contamination érythrocytaire ne doit être inférieure à $0.2 - 1.0 \times 10^3$ par unité (pas colorer l'unité en rose ou en rouge).

Conservation

Le concentré plaquettaire doit être conservé dans des conditions permettant la survie des plaquettes et leur activité dans les meilleures conditions. La température doit être de $22 \pm 2^\circ \text{C}$. La quantité du milieu de suspension, le sac en plastique et l'intensité du tournoiement doivent être tels que le pH du produit soit toujours entre 6,0 et 7,4.

Contrôle de qualité

Le concentré plaquettaire préparé à partir de l'unité de sang total ne doit pas contenir moins de 60×10^9 thrombocytes par unité. L'unité ne doit pas contenir plus de $0,2 \times 10^9$ leucocytes et le pH doit être supérieur à 6,0 durant toute la période de conservation. Une unité sur cent et 4 au minimum, doivent être contrôlées chaque mois.

Etiquetage

L'étiquette du récipient indique en particulier :

- nom du produit;
- nom et adresse du producteur;
- numéro de référence pour l'identification du donneur;
- groupe ABO et Rh (D) du donneur, comme indiqué sous "sang total";
- date du prélèvement;
- date de peremption du produit;
- conditions de conservation;
- que le produit ne doit pas être utilisé pour la transfusion s'il y a, à l'inspection, signe de détérioration.

6. Plasma frais congelé (PFC) pour transfusion

Définition

Le PFC est un plasma provenant d'un seul donneur, congelé dans un laps de temps et à une température propres à maintenir fonctionnels les facteurs labiles de la coagulation. Il constitue le composant sanguin nécessaire pour

plasma losses. The FFP must contain the normal levels of stable coagulation factors, albumin and immunoglobulins. It must contain a minimum of 70% of the original factor VIII as well as the other labile coagulation factors and naturally occurring inhibitors.

Methods of obtaining FFP

FFP may be obtained in one of two ways: after separation by centrifugation of whole blood or by manual or automated plasmapheresis.

When blood is collected, the volume of the anticoagulant/preservative solution shall be that normally used for blood collection (the ratio of solution to collected blood being around 1/6 or 1/9 so as to avoid over-dilution of the plasma).

In the collection of blood for preparation of FFP, it is necessary to ensure that adequate mixing of the blood and anticoagulant/preservative solution takes place, that the flow of blood is adequate through a clean venepuncture, that the total bleeding time not exceed ten minutes and that non-anticoagulated blood be not left in contact with the mixed anticoagulated blood at the end of the bleeding procedure.

Any collection not meeting these conditions must be eliminated from the preparation of FFP.

Centrifugation and separation

Centrifugation shall be such as to provide for maximum removal of all cellular elements including platelets. Residual platelets should not exceed $20 - 25 \times 10^3/L$. A second centrifugation step may be necessary to achieve this in plasma obtained by manual or machine plasmapheresis.

Separation should be performed in a sterile system.

Freezing

Freezing must be carried out as quickly as possible after separation and within a time span that will preserve labile coagulation factors at an optimum level. Freezing should take place in a system that will allow complete freezing within one hour to a temperature below $-23^{\circ}C$. The system used should ensure that a minimum of 70% of the original Factor VIII and at least similar quantities of other labile coagulation factors.

reconstituer les propriétés coagulantes du malade et très accessoirement pour rétablir le volume plasmatique de ce dernier en cas de pertes plasmatiques massives. Le PFC doit contenir aux taux normaux les facteurs stables de la coagulation, l'albumine et les immunoglobulines. Il doit contenir à hauteur de 70 % au minimum de la teneur initiale le facteur VIII ainsi que les autres facteurs labiles de la coagulation ainsi que les inhibiteurs naturellement présents.

Méthodes pour l'obtention du PFC

Le PFC peut être obtenu de deux façons : après séparation par centrifugation du sang total, ou par plasmaphérèse manuelle ou automatique.

Il importe lors du prélèvement que le volume de la solution anticoagulante/conservatrice soit celui habituellement observé pour le prélèvement du sang (rapport solution/sang prélevé voisin de 1/6 ou 1/9 afin d'éviter une dilution trop grande du plasma).

Lors d'un prélèvement de sang destiné à la préparation de PFC, il importe que le mélange de sang et de la solution anticoagulante/conservatrice soit complet, que l'écoulement du sang soit approprié et la zone de ponction propre, que la durée totale du prélèvement n'excède pas 10 minutes et que à la fin du prélèvement, aucune quantité de sang non mélangé à la solution anticoagulante/conservatrice ne soit en contact de sang déjà mélangé.

Tout prélèvement qui ne satisfait pas à ces conditions doit être éliminé de la préparation du PFC.

Centrifugation et séparation

La centrifugation doit être telle qu'elle permette l'élimination maximale de tous les éléments cellulaires, y inclus les plaquettes. Le nombre résiduel de plaquettes ne devrait pas être supérieur à $20-25 \times 10^5/l$. Une deuxième centrifugation peut être nécessaire pour atteindre ce niveau s'il s'agit de plasma obtenu par plasmaphérèse manuelle ou automatisée.

La séparation devrait être effectuée en circuit stérile.

Congélation

La congélation doit être pratiquée le plus rapidement possible après la séparation et dans un délai permettant de préserver un taux maximum de facteurs labiles. La congélation doit s'effectuer par une méthode permettant une congélation complète à -23°C dans un délai d'une heure. Le système utilisé devrait assurer un minimum de 70% du facteur VIII d'origine et au moins des quantités similaires d'autres facteurs de coagulation labile.

Storage

The stability on storage is dependent on storage temperature available. Optimal storage temperature is at -30°C or lower and the following are permitted storage times and temperatures:

- 12 months at -30° or below
- 6 months at -25° to -30°C
- 3 months at -18° to -25°C

Thawing

In order to minimise cryoprecipitation of coagulant proteins during thawing it must be carried out rapidly in a water bath at a temperature of $+35^{\circ}$ to $+37^{\circ}\text{C}$ or by using a suitable alternative device. No cryoprecipitate should be visible on completion of thawing. Plasma should be thawed as rapidly as possible in a controlled environment at $37^{\circ}\pm 2^{\circ}\text{C}$ ensuring that there is no leakage of plasma from the pack and that no cryoprecipitate is visible on completion of thawing.

Labelling

Each bag shall be labelled with the following details:

- name of component and collection solution;
- nature and volume of component, its method of collection (whole blood - apheresis);
- donation number;
- ABO and Rh (D) groups, as indicated under "whole blood";
- name and address of the producer centre (clear text or code);
- dates of preparation and expiry;
- storage, thawing and administration instructions.

Conservation

La stabilité de conservation dépend de sa température. A son niveau optimal, celle-ci doit être de -30°C au moins; les durées de conservation avisées et les températures correspondantes sont:

- 12 mois à -30°C au moins
- 6 mois à -25° à -30°C
- 3 mois à -18° à -25°C

Décongélation

Afin d'éviter toute cryoprécipitation des protéines coagulantes en cours, la décongélation doit être effectuée aussi rapidement que possible dans un [bain thermostaté de 37°] environnement contrôlé à $37^{\circ} \pm 2^{\circ}\text{C}$, pour assurer qu'il n'y a pas des fuites de plasma de l'emballage ni [de la aide d'un système alternatif adéquat. Il ne doit y avoir] de traces visibles de cryoprécipités à la fin de la décongélation.

Etiquetage

L'étiquette de chaque poche portera les mentions suivantes :

- le nom du composant et de la solution de prélèvement;
- la nature et le volume du composant, son mode d'obtention (sang total, aphérèse);
- le numéro de référence du don;
- les groupes ABO et Rh (D), comme indiqué sous "sang total";
- le nom et l'adresse du centre producteur (en clair ou sous forme de code);
- les dates de préparation et de péremption;
- les instructions concernant le stockage, la décongélation et la perfusion.

	Ref N° Ph Eur	Date Publication
7. Albumini humani solutio	255	1990
8. Proteinorum plasmatidis humani solutio	287	1987
9. Immunoglobulinum humanum normale	338	1987
10. Immunoglobulinum humanum anti-D	557	1987
11. Immunoglobulinum humanum morbillicum	397	1987
12. Immunoglobulinum humanum tetanicum	398	1987
13. Immunoglobulinum humanum vaccenicum	399	1987
14. Immunoglobulinum humanum hepatitis A (in preparation/en préparation)		
15. Immunoglobulinum humanum hepatitis B (in preparation/en préparation)		
16. Immunoglobulinum humanum rabicum (in preparation/en préparation)		
17. Immunoglobulinum humanum varicellae zosterici (in preparation/en préparation)		
18. Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum (in preparation/en préparation)		
19. Immunoglobulin humanum rubellae	617	1990
20. Immunoglobulinum humanum cytomegalovirosis (in preparation/en préparation)		
21. Factor VIII coagulationis sanguinis humani cryodesiccatum	275	1987
22. Factor IX coagulationis sanguinis humani cryodesiccatum	554	1989
23. Antithrombinum III humanum (in preparation/en préparation)		
24. Thrombinum humanum (in preparation/en préparation)		

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 DETACHER DE L'ENVOI

NOT TO BE SEPARATED FROM THE SHIPMENT

..... 19.....
(lieu) (date)
(place)

Nombre de
colis
Number of
packages

Désignation
Marked

N° des lots
Batch No.

Le soussigné déclare que l'envoi spécifié en marge
The undersigned certifies that the shipment in the margin

.....
préparé sous la responsabilité de
prepared under the responsibility of

.....
organisme visé à l'article 6 de l'Accord, est conforme aux spécifi-
one of the bodies referred to in Article 6 of the Agreement, is in
cations du Protocole à l'Accord et qu'il peut être délivré immé-
conformity with the specifications of the Protocol to the Agreement

.....
diatement au destinataire (nom et lieu)
and can be delivered immediately to the consignee (name and place)

(cachet)
(stamp)

(signature)
(signature)

(titre)
(title)

ANNEXE 2 TO THE PROTOCOL

COUNCIL OF EUROPE

European Agreement on the Exchange of Therapeutic Substances
of Human Origin

FREEDOM FROM TOXICITY OF PLASTIC

BLOOD TRANSFUSION EQUIPMENT

ANNEXE 2 AU PROTOCOLE

CONSEIL DE L'EUROPE

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

INNOCUITE DES APPAREILLAGES DE TRANSFUSION SANGUINE

EN MATIERE PLASTIQUE

See European Pharmacopoeia Monographs

Voir Monographie de la Pharmacopée Européenne :

- VI.1.2.1.1. MATERIALS BASED ON PLASTICISED POLY(VINYL CHLORIDE)
FOR CONTAINERS FOR HUMAN BLOOD AND BLOOD COMPONENTS
- VI.1.2.1.1. MATERIAUX A BASE DE POLY(CHLORURE DE VINYLE) PLASTIFIÉ
POUR RECIPIENTS DESTINÉS A CONTENIR LE SANG HUMAIN ET
LES PRODUITS DU SANG
- VI.2.2.2.1. STERILE PLASTIC CONTAINERS FOR HUMAN BLOOD AND
BLOOD COMPONENTS
- VI.2.2.2.1. RECIPIENTS STÉRILES EN MATIÈRE PLASTIQUE POUR LE SANG
HUMAIN ET LES PRODUITS DU SANG