



## **Accordo europeo concernente lo scambio di sostanze terapeutiche d'origine umana<sup>\*</sup> e Protocollo**

Parigi, 15 dicembre 1958

*Traduzione ufficiale della Cancelleria federale della Svizzera*

---

I Governi firmatari, Membri del Consiglio d'Europa,

considerato che le sostanze terapeutiche d'origine umana, per la loro stessa natura, implicano l'atto d'un donatore umano e non sono quindi disponibili se non in quantità limitata;

considerato altamente desiderabile che, in uno spirito di solidarietà europea, i Paesi membri si prestino, occorrendo, reciproca assistenza nel rifornirsi di queste sostanze terapeutiche;

considerato che questa mutua assistenza è possibile solamente se le proprietà e l'impiego di dette sostanze terapeutiche sono sottoposti a regole stabilite in comune dai Paesi membri e se la loro importazione beneficia delle necessarie agevolazioni ed esenzioni;

hanno convenuto quanto segue:

### **Articolo 1**

Ai fini dell'applicazione del presente Accordo, i termini «sostanze terapeutiche d'origine umana» si riferiscono al sangue umano ed ai suoi derivati.

Le disposizioni del presente Accordo possono essere estese ad altre sostanze terapeutiche d'origine umana mediante scambio di lettere fra due o più Parti Contraenti.

### **Articolo 2**

Le Parti Contraenti s'impegnano, ove dispongano per sé di riserve sufficienti, a mettere le sostanze terapeutiche d'origine umana a disposizione delle altre Parti che ne avessero urgente bisogno, senz'altro compenso che quello necessario a coprire i costi di raccolta, preparazione e trasporto.

### **Articolo 3**

Le sostanze terapeutiche d'origine umana sono messe a disposizione delle altre Parti Contraenti all'espressa condizione che non siano impiegate per lucro, che siano utilizzate solamente a scopi medici e che siano esclusivamente inviate agli organi designati dai Governi interessati.

---

(\*) Testo era stato modificato conformemente alle disposizioni del Protocollo STE 109 entrato in vigore il 1° gennaio 1985.

#### **Articolo 4**

Le Parti Contraenti garantiscono il rispetto delle specificazioni minime relative alle proprietà delle sostanze terapeutiche, come anche delle regole riguardanti l'etichettatura, l'imballaggio e la spedizione, definite nel Protocollo del presente Accordo.

Esse si adegueranno inoltre alle regole cui hanno aderito in materia di normalizzazione internazionale, in questo campo.

Ogni invio di sostanze terapeutiche sarà corredato di un certificato attestante ch'esso è stato preparato giusta le specificazioni del Protocollo. Il certificato sarà allestito secondo il modello recato nell'allegato I del Protocollo.

Il Protocollo e i suoi allegati potranno essere modificati o completati dai Governi delle Parti al presente Accordo.

#### **Articolo 5**

Le Parti Contraenti prenderanno le misure necessarie per esentare da tutti i diritti d'importazione le sostanze terapeutiche messe a loro disposizione dalle altre Parti.

Esse prenderanno anche le misure necessarie ad assicurare, per la via più breve, la celere consegna di queste sostanze ai destinatari, di cui all'articolo 3 del presente Accordo.

#### **Articolo 6**

Le Parti Contraenti si comunicheranno, per il tramite del Segretario Generale del Consiglio d'Europa, un elenco degli organi incaricati di stabilire il certificato previsto dall'articolo 4 del presente Accordo.

Esse comunicheranno anche un elenco degli organi autorizzati a distribuire le sostanze terapeutiche d'origine umana importate.

#### **Articolo 7**

Il presente Accordo è aperto alla firma dei Membri del Consiglio d'Europa, i quali possono parteciparvi mediante:

- a la firma senza riserva di ratificazione; oppure
- b la firma con riserva di ratificazione, seguita da ratificazione.

Gli strumenti di ratificazione saranno depositati presso il Segretario Generale del Consiglio d'Europa.

La Comunità Economica Europea può diventare Parte contraente dell'Accordo, firmandolo. L'Accordo entrerà in vigore per la Comunità il primo giorno del mese successivo alla firma.

#### **Articolo 8**

Il presente Accordo entrerà in vigore il primo giorno del mese successivo a quello in cui tre Membri del Consiglio, giusta l'articolo 7, avranno firmato l'Accordo senza riserva di ratificazione oppure l'avranno ratificato.

Per i Membri che lo firmeranno senza riserva di ratificazione oppure lo ratificheranno ulteriormente, l'Accordo entrerà in vigore il primo giorno del mese successivo a quello della firma o del deposito dello strumento di ratificazione.

### **Articolo 9**

Il Comitato dei Ministri del Consiglio d'Europa può invitare ogni Stato non membro del Consiglio ad aderire al presente Accordo. L'adesione avrà effetto il primo giorno del mese successivo a quello del deposito dello strumento d'adesione presso il Segretario Generale del Consiglio d'Europa.

### **Articolo 10**

Il Segretario Generale del Consiglio d'Europa notificherà ai Membri del Consiglio e agli Stati aderenti:

- a la data dell'entrata in vigore del presente Accordo e i nomi dei Membri che l'hanno firmato senza riserva di ratificazione oppure che l'hanno ratificato;
- b il deposito di ogni strumento d'adesione effettuato in applicazione dei disposti dell'articolo 9;
- c le notifiche ricevute in applicazione dei disposti dell'articolo 11, con la data della loro entrata in vigore;
- d gli emendamenti apportati al Protocollo e ai suoi allegati, giusta il capo verso 4 dell'articolo 4.

### **Articolo 11**

Il presente Accordo rimarrà in vigore senza limitazione di durata.

Ogni Parte Contraente potrà, per sè, cessare d'applicarlo, dandone preavviso di un anno al Segretario Generale del Consiglio d'Europa.

In fede di che, i sottoscritti, debitamente autorizzati dai loro rispettivi Governi, hanno firmato il presente Accordo.

Fatto a Parigi, il 15 dicembre 1958, in francese ed inglese, i due testi facendo parimente fede, in un solo esemplare da depositare negli archivi del Consiglio d'Europa. Il Segretario Generale ne comunicherà copia certificata conforme a ciascuno dei Governi firmatari e aderenti.

## **Protocollo dell'Accordo europeo concernente lo scambio di sostanze terapeutiche d'origine umana\***

---

### Parte I

#### **Condizioni generali**

##### **A. Etichettatura**

Ogni recipiente od accessorio sarà provvisto, prima della spedizione, di un'etichetta in lingua inglese e francese, compilata secondo il modello dato negli allegati 2 a 10 del presente Protocollo.

##### **B. Imballaggio e spedizione**

Il Sangue Umano Totale sarà sempre spedito in un imballaggio che lo mantenga ad una temperatura di 4° a 6 °C durante tutto il tempo del trasporto.

Questa condizione non è richiesta per i derivati inclusi nel Protocollo.

##### **C. Prodotti ed accessori**

I prodotti e gli accessori menzionati nella seconda parte del presente Protocollo saranno sterili, apirogeni e non tossici.

Si raccomanda di unire alle spedizioni gli accessori necessari alla somministrazione ed anche i solventi per i prodotti secchi.

##### **D. Innocuità delle apparecchiature di trasfusione sanguigna in materia plastica**

Le apparecchiature devono essere conformi alle disposizioni previste nell'Allegato 11 del presente Protocollo.

### Parte II

#### **Condizioni speciali**

##### **1. Sangue Umano Totale**

Il Sangue Umano Totale è il sangue mischiato con un anticoagulante appropriato dopo il prelevamento da un soggetto umano normale.

Il sangue non è prelevato da un soggetto:

- a. di cui si sa che è affetto o che è stato affetto da sifilide o da epatite o
- b. le cui prove sanguigne d'infezione sifilitica non sono state negative, o

---

(\*) Riveduto il testo adottato dal Comitato dei Ministri nella riunione 318 (28-30 aprile 1980).

c. che non è immune da malattie trasmissibili per trasfusione sanguigna, in quanto ciò sia accertabile mediante esame ed anamnesi.

Il sangue è prelevato asepticamente, con dispositivo tubolare chiuso e sterile, in un flacone sterile, nel quale l'anticoagulante sia stato immesso prima della sterilizzazione del flacone. Il materiale utilizzato deve essere apirogeno. Terminato il prelevamento, il flacone è subito oppilato e raffreddato a temperatura fra i 4° e i 6 °C. Esso non sarà ulteriormente aperto fino al momento della somministrazione.

Il sangue è prelevato su soluzione citrata acida contenente glucosio. Non devono essere aggiunte sostanze antisettiche né batteriostatiche. Il volume della soluzione anticoagulante non deve eccedere 220 ml per litro di Sangue Umano Totale e il tasso di emoglobina non deve cadere sotto 97 g per litro.

*Gruppo sanguigno* – Il gruppo sanguigno del sistema ABO deve essere stato determinato con l'esame dei globuli e del siero, e il gruppo del sistema Rh con l'esame dei globuli, utilizzando un campione a parte del sangue del donatore. Se esiste una tecnica nazionale, normalizzata o raccomandata, deve essere applicata quella.

Il termine Rh negativo dev'essere utilizzato soltanto quando le prove specifiche abbiano dimostrato l'assenza degli antigeni C, D, Du e E. Tutti gli altri sangui devono essere marcati Rh positivo.

Il sangue scambiato giusta il presente accordo sarà trasfuso soltanto a soggetti appartenenti al gruppo ABO corrispondente.

*Conservazione* – Il Sangue Umano Totale è conservato nel recipiente sterile, suggellato in modo da escludere ogni microrganismo e conservato alla temperatura di 4° a 6 °C, fino al momento della somministrazione, tranne che nei periodi d'esame e riscaldamento, periodi che non devono però superare i 30 minuti, dopo i quali il sangue deve essere immediatamente raffreddato alla temperatura di 4° a 6 °C.

*Etichettatura* – L'etichetta del recipiente deve recare tutte le informazioni richieste dall'etichetta modello (Allegato 2). Il gruppo Rh dev'essere iscritto «Positivo» o «Negativo» o, abbreviato, «POS» o «NEG».

### **1bis. Concentrati di globuli rossi umani**

Il concentrato di globuli rossi umani è un'unità di Sangue Umano Totale a cui è stata sottratta la maggior parte del plasma.

Contiene tutti i globuli rossi dell'unità da cui è stato preparato; gli altri elementi cellulari possono essere presenti o essere stati parzialmente sottratti.

Il contenuto liquido del concentrato è sostituito dal plasma residuo, o da un soluto artificiale isotonico appropriato aggiunto dopo la sottrazione del plasma. Il volume dei globuli rossi dovrebbe essere compreso tra il 65 e il 75 per cento del volume totale del prodotto, ma in questo caso di concentrazione più elevata di globuli rossi l'etichetta deve recare la percentuale approssimativa di eritrociti in volume (ematro-crito).

Le manipolazioni necessarie alla preparazione devono essere effettuate asepticamente. Le decantazioni devono essere fatte in circuito sterile, e sempre per compressione. Non devono essere aggiunte sostanze asettiche né batteriostatiche.

*Gruppo sanguigno e conservazione* – sono gli stessi che per il Sangue Umano Totale.

*Etichettatura* – L'etichetta del recipiente deve recare tutte le informazioni richieste dall'etichetta modello (Allegato 2bis). Il gruppo Rh deve essere iscritto «Positivo» o «Negativo» o, abbreviato, «POS» o «NEG». Se viene aggiunto un soluto artificiale, l'etichetta deve riportare anche il volume e la composizione di questo.

## **2. Plasma Umano Seccato**

Il Plasma Umano Seccato è preparato per essiccazione del liquido affiorante ottenuto per centrifugazione o sedimentazione del Sangue Umano Totale.

Nel corso della preparazione, non devono essere aggiunte sostanze antisettiche, batteriostatiche o altre. Il Plasma Umano Seccato è ottenuto per liofilizzazione o con qualsiasi altro metodo escludente la denaturazione delle proteine. Il prodotto secco dev'essere facilmente solubile in una quantità d'acqua uguale al volume del liquido dal quale è stato preparato. La soluzione così ottenuta non deve contenere meno di 45 g di proteine per litro né presentare segni visibili dell'esistenza di prodotti d'emolisi. Il titolo delle emogglutinine non deve eccedere 1:32.

### **Plasma Umano Seccato preparato partendo da uno o due prelevamenti di sangue**

I prelevamenti riconosciuti come contenenti un tasso pericoloso d'isoemolisine (determinato utilizzando un campione di siero fresco) o una emogglutininina immune devono essere esclusi. Eccetto che il plasma sia mescolato e congelato entro 48 ore dal prelevamento del sangue, la sterilità di ogni unità dev'essere verificata con cultura d'almeno 10 ml.

### **Plasma Umano Seccato preparato con miscela a più di due prelevamenti**

Le miscele che contengono tassi pericolosi d'emogglutinine immuni o d'isoemolisine devono essere escluse. Per evitare effetti nocivi dei prodotti dell'accrescimento batterico del plasma, nessun prelevamento individuale sarà utilizzato se presenta segni di contaminazione batterica, e la sterilità di ogni miscela sarà controllata con culture d'almeno 10 ml. Per ridurre il rischio di trasmissione dell'epatite da inoculazione, il plasma deve essere preparato partendo da miscele contenenti non più di 12 prelevamenti o con ogni altro metodo noto come altrettanto riduttivo del rischio suddetto.

*Solubilità in acqua* – Aggiungere una quantità d'acqua uguale al volume del liquido dal quale è stato preparato il campione, la sostanza si scioglie completamente in 10 minuti alla temperatura di 15° a 20 °C.

*Identificazione* – Sciogliere una quantità data del prodotto in un volume d'acqua uguale al volume del liquido dal quale essa è stata preparata; la soluzione è sottoposta alle prove seguenti:

- i. le prove di precipitazione con antisieri specifici indicano che contiene solamente delle proteine del plasma umano;
- ii. a 1 ml aggiungere una quantità conveniente di trombina o di cloruro di calcio; la coagulazione ha luogo, e può essere accelerata per incubazione a 37 °C.

*Perdita di massa per essiccazione* – L'essiccazione del Plasma Umano Seccato in presenza di anidride fosforica ad una pressione non maggiore di 0,02 mm di mercurio, per 24 ore, non deve provocare una perdita di peso superiore allo 0,5 per cento.

*Sterilità* – Il prodotto finale, dopo ricostituzione, deve apparire sterile all'esame fatto con adeguato metodo batteriologico.

*Conservazione* – Il Plasma Umano Secco deve essere messo in atmosfera d'azoto o sotto vuoto, in flacone sterile, suggellato in modo da escludere ogni microorganismo e possibilmente ogni traccia d'umidità; deve essere protetto dalla luce e conservato a temperatura inferiore ai 20 °C.

*Etichettatura* – L'etichetta del recipiente deve recare tutte le informazioni richieste dall'etichetta modello (Allegato 3).

### **3. Albumina Umana e Soluzioni Stabili di Proteine del Plasma Umano**

L'Albumina Umana e le Soluzioni Stabili di Proteine del Plasma Umano sono preparazioni della proteina che forma circa il 60 per cento delle proteine totali del plasma del Sangue Umano Totale.

Il metodo di preparazione dev'essere tale che il prodotto finale soddisfi alle condizioni descritte più avanti. Sia il prodotto finale liquido o secco, il preparato, dopo l'aggiunta d'adeguato stabilizzatore, deve essere riscaldato allo stato di liquido e nel recipiente finale a 60 °C  $\pm$ 0,5 °C per 10 ore, onde disattivare l'agente dell'epatite da inoculazione. Durante la preparazione non devono essere aggiunte sostanze antisettiche né batteriostatiche.

Nelle preparazioni d'Albumina Umana, almeno il 95 per cento delle proteine dev'essere costituito da albumina. Nelle Soluzioni Stabili di Proteine del Plasma Umano, almeno l'85 per cento delle proteine dev'essere costituito da albumina. Le due forme di preparati non devono contenere più di 10 mg d'immunoglobulina G per grammo di prodotto.

Se è liofilizzato, il prodotto finale deve contenere almeno 950 mg di proteine per grammo di prodotto.

Le Soluzioni Stabili di Proteine del Plasma Umano devono avere una concentrazione di 45 a 50 g in proteine totali per litro. Se è preparata in soluzione, l'Albumina Umana deve avere una concentrazione di almeno 45 g in proteine totali per litro.

*Solubilità del prodotto secco* – Completamente solubile dopo aggiunta della quantità d'acqua indicata.

*Stabilità* – Misure comparative di viscosità e d'intorbidimento, come anche l'ultracentrifugazione e l'elettroforesi effettuate sulle soluzioni prima e dopo il riscaldamento, non devono fornire alcun indice di denaturazione delle proteine disciolte. Dopo riscaldamento a 57 °C e agitazione meccanico per 6 ore a detta temperatura, la soluzione dev'esser completamente libera da particelle visibili.

*Identificazione* –

- i. le prove di precipitazione con antisieri specifici indicano che i due prodotti contengono soltanto proteine del plasma umano;
- ii. l'elettroforesi, praticata in libera migrazione in condizioni accettabili ed appropriate, mostra che la percentuale delle proteine che hanno la mobilità del componente albuminico del plasma umano normale è almeno del 95 per cento per i preparati d'Albumina Umana o almeno dell'85 per cento per le Soluzioni Stabili di Proteine del Plasma Umano.

*Tenore e concentrazione di sodio* – Il tenore in sodio dell'Albumina Umana povera di sale non deve eccedere 0,61 mmole di sodio per grammo d'albumina.

Nelle altre preparazioni d'Albumina Umana e nelle Soluzioni Stabili di Proteine del Plasma Umano, la concentrazione di sodio non deve superare 0,15 mole per litro di soluzione o di prodotto secco ricostituito.

*Concentrazione di potassio* – La concentrazione di potassio non deve superare, nell'Albumina e nelle Soluzioni Stabili di Proteine del Plasma Umano, 2 mmole per litro di soluzione o di prodotto secco ricostituito.

*Acidità* – Misurata alla temperatura di 15° a 25 °C in una soluzione diluita a una concentrazione di 10 g di proteine e 0,15 mole di cloruro di sodio per litro, il pH dei due preparati dev'essere di  $6,8 \pm 0,2$ .

*Perdita di massa per essiccazione* – Se si tratta di un preparato secco, l'essiccazione in presenza di anidride fosforica ad una pressione non maggiore di 0,02 mm di mercurio, per 24 ore, non deve provocare una perdita di peso superiore allo 0,5 per cento.

*Sterilità* – Il prodotto finale deve apparire sterile all'esame fatto con adeguata tecnica batteriologica.

*Conservazione* – L'Albumina Umana Seccata deve essere tenuta in un'atmosfera d'azoto o sotto vuoto, in un recipiente sterile, suggellato in modo da escludere ogni microorganismo e ogni traccia d'umidità. Deve essere protetta dalla luce e conservata a temperatura inferiore a 20 °C.

Le soluzioni d'Albumina Umana e le Soluzioni Stabili di Proteine del Plasma Umano devono essere conservate in recipienti sterili, suggellati in modo da escludere ogni microorganismo. Devono essere protette dalla luce e conservate a temperatura fra i 4° e i 6 °C.

*Etichettatura* – L'etichetta dal recipiente deve recare tutte le informazioni richieste dall'etichetta modello (Allegato 4). Per le soluzioni, la data di preparazione è quella del riscaldamento nel recipiente finale.

#### **4. Immunoglobulina Umana Normale**

L'Immunoglobulina Umana Normale è un preparato di proteine plasmatiche provenienti dal Sangue Umano Totale e contenenti gli anticorpi degli adulti normali. È ottenuta partendo dalla miscela del plasma liquido di almeno 1000 donatori.

Il procedimento di preparazione dev'essere tale che il prodotto soddisfaccia alle condizioni prescritte più oltre e tale che il prodotto finale non trasmetta l'epatite da inoculazione. Il metodo di preparazione dev'essere inoltre tale che gli anticorpi contenuti nel prodotto iniziale siano concentrati in quantità adeguata nel prodotto finale. Il procedimento usato dev'essere considerato soddisfacente a questo riguardo, per ogni preparazione, titolando gli anticorpi corrispondenti almeno a un virus e a una tossina batterica, nel prodotto iniziale e in quello finale; si sceglieranno anticorpi per cui esistano metodi di titolazione provati.

Durante la preparazione, non devono essere aggiunte sostanze antisettiche né batteriostatiche; per mantenere la sterilità batterica e la stabilità del prodotto finale, si può aggiungere un agente conservativo e uno stabilizzante appropriati.

Il prodotto finale è consegnato in forma di soluzione la cui concentrazione di immunoglobulina dev'essere di 100 a 175 g per litro.



*Identificazione* –

- i. le prove di precipitazione con antisieri specifici indicano che il prodotto contiene soltanto proteine del plasma umano;
- ii. l'elettroforesi, praticata in libera migrazione in condizioni accettabili e appropriate, deve dimostrare che almeno il 90 per cento delle proteine hanno la mobilità del componente gamma delle globuline del plasma umano normale.

*Stabilità* – Non deve esservi nella soluzione finale alcun segno visibile di precipitazione o di torbidità, prima e dopo il riscaldamento a 37 °C per 7 giorni. Si raccomanda pure di fare controlli d'ultracentrifugazione per determinare l'importanza della degradazione del prodotto di componenti di peso molecolare minore. Il metodo impiegato dev'essere scelto fra quelli approvati dall'autorità nazionale di controllo.

*Acidità* – Il PH della soluzione finale, misurato a una temperatura da 15° a 25 °C, dopo diluizione a una concentrazione di 10 g di proteine per litro in una soluzione di 0,15 mole di cloruro di sodio, dev'essere di  $6,8 \pm 0,4$ .

*Sterilità* – Il prodotto finale deve apparire sterile all'esame fatto con adeguato metodo batteriologico.

*Conservazione* – Le soluzioni d'Immunoglobulina Umana saranno conservate in un recipiente sterile, suggellato in modo da escludere i microorganismi, al riparo della luce e a una temperatura da 41 a 6 °C.

*Etichettatura* – L'etichettatura del recipiente deve recare tutte le informazioni richieste dall'etichetta modello (Allegato 5). La data di preparazione corrisponde a quella dell'introduzione nel recipiente finale.

## **5. Immunoglobuline Umane Specifiche**

Le Immunoglobuline Umane Specifiche racchiudono anticorpi corrispondenti ad agenti virali o batterici determinati. I prodotti saranno perciò preparati partendo da miscele di un numero limitato di prelevamenti.

Le esigenze qui incluse si applicano alle seguenti Immunoglobuline Umane Specifiche:

- Immunoglobulina Umana Antitetanica
- Immunoglobulina Umana Antivaccinica.

Potranno essere preparate altre Immunoglobuline Umane Specifiche; se vi è una norma internazionale, esse dovranno essere controllate in base a tal norma, e la loro attività dovrà essere espressa in unità internazionali.

L'Immunoglobulina Umana Antivaccinica deve contenere almeno 500 UI per ml d'anticorpi antivaccinici, determinati con una prova di neutralizzazione su membrana corio-allantoide o su cultura di tessuto. L'Immunoglobulina Umana Antitetanica deve contenere almeno 50 UI per ml d'antitossina tetanica, determinata con una prova di neutralizzazione sull'animale.

Le Immunoglobuline Umane Specifiche devono inoltre soddisfare alle esigenze descritte nel paragrafo 4, Immunoglobulina Umana Normale.

Secondo il tasso d'anticorpi, la concentrazione di immunoglobulina della soluzione finale oscillerà tra 100 e 170 g per litro.

*Etichettatura* – L'etichetta del recipiente deve recare tutte le informazioni richieste dall'etichetta modello (Allegato 5). L'etichetta deve inoltre indicare l'attività, espressa in unità internazionali, negli stessi termini come per il campione-tipo internazionale o il preparato internazionale di riferimento appropriati.

## **6. Fibrinogeno Umano Secco**

Il Fibrinogeno Umano Secco è un preparato secco racchiudente il costituente solubile del plasma umano liquido che, dopo l'aggiunta di trombina, è trasformato in fibrina. Il metodo di preparazione utilizzato deve essere tale che il prodotto finale soddisfaccia alle condizioni prescritte più oltre, e che riduca il rischio di trasmissione dell'epatite da inoculazione. Le miscele di plasma impiegate nella preparazione del fibrinogeno devono pervenire dal minor numero possibile di prelevamenti.

Durante la preparazione non devono essere aggiunte sostanze antisettiche né batteriostatiche. Il prodotto finale dev'essere liofilizzato.

*Solubilità* – Il prodotto secco dev'essere completamente solubile dopo aggiunta della quantità d'acqua prescritta. Nessun precipitato deve apparire nei 60 minuti successivi alla ricostituzione.

*Identificazione* –

- i. le prove di precipitazione con antisieri specifici devono indicare che il prodotto contiene soltanto proteine del plasma umano;
- ii. il prodotto appena ricostituito ha la priorità di coagulare con aggiunta di trombina. Aggiunta trombina a una soluzione di Fibrinogeno Umano la cui concentrazione è stata riportata a quella del plasma normale fresco, la coagulazione deve apparire in un tempo che non superi il doppio del tempo di coagulazione del plasma normale fresco con aggiunta di trombina;
- iii. proteina coagulabile. La trombina deve permettere la coagulazione di non meno del 50 per cento delle proteine totali.

*Perdita di massa per essiccazione* – L'essiccazione in presenza d'anidride fosforica ad una pressione non maggiore di 0,02 mm di mercurio, per 24 ore, non deve provocare una perdita di peso superiore allo 0,5 per cento.

*Sterilità* – Il prodotto finale dopo ricostituzione deve apparire sterile all'esame fatto con adeguato metodo batteriologico.

*Conservazione* – Il Fibrinogeno Umano deve essere tenuto in un'atmosfera d'azoto o sotto vuoto, in un recipiente sterile, suggellato in modo da escludere ogni microorganismo e possibilmente ogni traccia d'umidità; deve essere protetto dalla luce e conservato alla temperatura raccomandata.

*Etichettatura* – L'etichetta del recipiente deve recare tutte le informazioni richieste dall'etichetta modello (Allegato 6). La data di preparazione è quella della soluzione finale prima della liofilizzazione.

## **7. Fattore VIII di coagulazione umano congelato o secco**

### **I. Qualifiche richieste ai donatori**

Il donatore deve essere in buona salute e in particolare immune da malattie trasmissibili secondo i criteri adottati per il plasma umano secco.

### **II. Esigenze poste ai preparati**

*Sterilità e atossicità* – Il prodotto finale deve apparire sterile e apirogeno. In caso di crioprecipitazione in sacchetto di plastica, il prodotto non può contenere solventi organici o altre sostanze estranee presenti nella miscela frigorifera. Per evitare il passaggio di tali prodotti attraverso la parete del sacchetto di plastica, questo dev'essere introdotto in un secondo involucro impermeabile per il tempo di durata dell'immersione. I rischi di lesioni nel corso della conservazione allo stato di congelamento in sacchetto di plastica saranno ridotti disponendo ogni sacchetto in una scatola di protezione.

*Eritrociti, leucociti e piastrine* – Le condizioni di centrifugazione devono essere tali da eliminare il più precocemente e completamente possibile gli elementi figurati del sangue dopo il prelevamento.

*Solubilità* – L'aggiunta della quantità indicata del solvente appropriato deve provocare la completa dissoluzione del prodotto secco in meno di 30 minuti a 37 °C. Possono sussistere piccoli aggregati di fibrinogeno facilmente dissociabili.

*Stabilità* – Il preparato conservato a 20 °C non deve presentare alcun segno di precipitazione nelle tre ore successive alla dissoluzione.

*Attività* – Il preparato ricostituito fornisce la quantità minima indicata di fattore VIII, un'unità corrispondendo all'attività di 1 ml di plasma fresco normale medio, attività misurata con un metodo approvato dall'autorità nazionale competente.

*Assenza di anticorpi irregolari* – e, se il preparato è destinato a pazienti di un gruppo qualsiasi ABO, titolo di anticorpi anti-A e anti-B non superiore a 32.

*Identificazione* – Le prove di precipitazione con antisieri specifici indicano che il prodotto contiene solamente proteine del plasma umano.

*Perdita di massa per essiccazione* – Se il prodotto finale è liofilizzato, l'essiccazione in presenza di anidride fosforica ad una pressione non maggiore di 0,02 mm di mercurio, per 24 ore, non deve provocare una perdita di peso superiore all'1,5 per cento.

*Conservazione* – Il fattore umano VIII deve essere conservato ad una temperatura inferiore a -30 °C per il preparato congelato, a 5 °C per il preparato liofilizzato e al riparo dalla luce. Il preparato secco deve essere conservato in un'atmosfera d'azoto o sotto vuoto, in un recipiente sterile, suggellato in modo da escludere ogni microorganismo e possibilmente ogni traccia di umidità. Il periodo di conservazione non deve superare i sei mesi allo stato congelato, un anno allo stato secco, salvo aver ripetuto la prova dell'attività minima richiesta.

### **III. Presentazione**

L'etichetta del preparato deve recare tutte le informazioni richieste dall'etichetta modello (Allegato 7).

## **8. Fattore IX di coagulazione umano secco**

### **I. Qualifiche richieste ai donatori**

Il donatore deve essere in buona salute ed in particolare immune da malattie trasmissibili, secondo i criteri adottati per il plasma umano seccato.

### **II. Esigenze poste al concentrato**

*Sterilità e atossicità* – Il prodotto finale sperimentato secondo metodi appropriati deve essere sterile, apirogeno, sprovvisto di effetto respiratorio indesiderabile. L'assenza di effetto vasodepressivo deve essere sperimentata sul cane o sul gatto.

*Solubilità* – L'aggiunta della quantità indicata del solvente deve provocare la completa dissoluzione in 10 minuti a 37 °C.

*Attività trombolastinica e assenza di trombina libera* – Il tempo di ricalcificazione di un plasma normale misurato a 37 °C in presenza di un volume uguale di diverse diluizioni del prodotto ricostituito non può essere inferiore a 40 secondi. Il prodotto ricostituito, con l'aggiunta di un volume uguale di fibrinogeno (3 g/l), non può coagulare per 6 ore a 37 °C.

*Attività* – Il preparato ricostituito fornisce la quantità minima indicata di fattore IX, 1 unità corrispondendo all'attività di 1 ml di plasma fresco normale medio, attività misurata con un metodo approvato dall'autorità nazionale competente.

*Rendimento e stabilità in vivo* – Il metodo di preparazione deve essere tale che la somministrazione endovenosa rapida di una dose di 50 unità per chilogrammo di peso corporeo, di più lotti di prodotto a più soggetti, determinato in assenza di inibitore specifico e in condizioni basali, provochi un aumento medio dopo 15 minuti di almeno 300 unità per litro di plasma e la persistenza, dopo 24 ore, di un aumento medio di almeno 60 unità per litro di plasma.

*Identificazione* – Le prove di precipitazione con antisieri specifici indicano che il prodotto contiene solamente proteine del plasma umano.

*Perdita di massa per essiccazione* – L'essiccazione in presenza di anidride fosforica ad una pressione non maggiore di 0,02 mm di mercurio per 24 ore, non deve provocare una perdita di peso superiore all'1,5 per cento.

*Conservazione* – I preparati devono essere conservati allo stato secco a una temperatura inferiore a 5 °C. Il periodo di conservazione non deve superare i due anni, salvo aver ripetuto la prova dell'attività del preparato.

### **III. Presentazione**

L'etichetta del preparato deve recare tutte le informazioni richieste dall'etichetta modello (Allegato 8).