

## **Bijsluiter: informatie voor de gebruiker**

### **Bupivacaïne Accord 2,5 mg/ml oplossing voor injectie Bupivacaïne Accord 5 mg/ml oplossing voor injectie Bupivacaïnehydrochloride**

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel toegediend krijgt want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Bupivacaïne Accord en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is Bupivacaïne Accord en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

Bupivacaïne Accord bevat de werkzame stof bupivacaïnehydrochloride. Het behoort tot een groep geneesmiddelen die lokale anesthetica van het amide-type heten.

Dit middel wordt gebruikt om delen van het lichaam te verdoven. Het wordt gebruikt om pijn te voorkomen of om pijn te verminderen. Het kan gebruikt worden voor:

- Verdoving van delen van het lichaam gedurende chirurgie bij volwassenen en kinderen ouder dan 12 jaar.
- Verlichting van pijn tijdens de bevalling.
- Vermindering van pijn bij volwassenen, peuters en kinderen ouder dan 1 jaar.

#### **2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

##### **Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen?**

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U bent allergisch voor plaatselijke verdovingsmiddelen van dezelfde klasse (zoals lidocaïne of ropivacaïne).
- U hebt een huidinfectie in de buurt van de plaats waar de injectie wordt gegeven.
- U hebt een aandoening die cardiogene shock wordt genoemd (een aandoening waarbij het hart niet genoeg bloed rond het lichaam kan pompen).
- U hebt een aandoening die hypovolemische shock wordt genoemd (zeer lage bloeddruk die leidt tot bewusteloosheid).
- U hebt problemen met de bloedstolling (coagulatiestoornis) of als u langdurig met bloedverdunners wordt behandeld.
- U hebt een ziekte in de hersenen of het ruggenmerg, zoals hersenvliesontsteking, polio of spondylitis.
- U hebt ernstige hoofdpijn die veroorzaakt wordt door een bloeding in het hoofd (intracraniale bloeding).
- U hebt problemen met uw ruggenmerg als gevolg van bloedarmoede.

- U hebt bloedvergiftiging.
- U hebt een recente verwonding, tuberculose of tumoren in het ruggenmerg.
- U moet een paracervicaal blok bij obstetrie krijgen (een soort verdoving bij de bevalling).

U mag dit middel niet toegediend krijgen als een van de bovenstaande punten op u van toepassing is. Als u het niet zeker weet, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige voordat u dit middel toegediend krijgt.

### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met uw arts of verpleegkundige voordat u dit middel krijgt toegediend.

- als u hart-, nier- of leverproblemen hebt. Het kan zijn dat uw arts uw dosis dan moet aanpassen.
- als u een gezwollen buik hebt omdat u meer vocht vasthoudt dan normaal.
- als u een maagtumor hebt.
- als men u verteld heeft dat u een verminderd bloedvolume hebt (hypovolemie).
- als u vocht in de longen hebt.
- als u epilepsie hebt.
- samen met adrenaline voor speciale technieken (bv. penisblok, Oberst blok) om delen van het lichaam te verdoven waar gebieden met eindaders aanwezig zijn.

### **Kinderen**

- Bij kinderen jonger dan 12 jaar, omdat sommige injecties van dit middel om delen van het lichaam te verdoven tijdens de operatie niet zijn onderzocht bij jongere kinderen. Het gebruik van dit middel is niet onderzocht bij kinderen jonger dan 1 jaar.

Als u niet zeker weet of het bovenstaande op u van toepassing is, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast Bupivacaïne Accord nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts. Dat geldt ook voor geneesmiddelen waar u geen voorschrift voor nodig heeft en voor kruidengeneesmiddelen. Dit moet omdat Bupivacaïne Accord de werking van andere geneesmiddelen kan beïnvloeden en omdat sommige andere geneesmiddelen de werking van Bupivacaïne Accord kunnen beïnvloeden.

Vertel uw arts met name als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt:

- Geneesmiddelen voor de behandeling van een onregelmatige hartslag (aritmie) zoals lidocaïne, mexiletine of amiodaron.
- Geneesmiddelen om bloedstolsels te voorkomen (anticoagulantia).

Uw arts moet weten dat u deze geneesmiddelen gebruikt om de juiste dosis Bupivacaïne Accord voor u te berekenen.

### **Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid**

#### **Zwangerschap**

Er zijn geen of slechts beperkte gegevens over het gebruik van dit middel bij zwangere vrouwen. Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel toegediend krijgt.

#### **Borstvoeding**

Bupivacaine komt in de moedermelk terecht. Als u borstvoeding geeft, bespreek dan met uw arts wat de opties zijn.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over het effect van dit middel op de vruchtbaarheid bij mensen.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Dit middel kan u slaperig maken en uw reactiesnelheid vertragen. Nadat u dit middel toegediend hebt gekregen, mag u die dag niet meer rijden of werktuigen of machines gebruiken.

### **Bupivacaïne Accord bevat natrium**

Elke ml Bupivacaïne Accord 0.25% w/v oplossing voor injectie bevat 0,15 mmol (3,4 mg) natrium.

Elke ml Bupivacaïne Accord 0.5% w/v oplossing voor injectie bevat 0,14 mmol (3.2 mg) natrium.

Hiermee moet rekening worden gehouden bij patiënten met een natriumbepert dieet.

## **3. Hoe gebruikt u dit middel?**

Dit middel zal aan u worden toegediend door een arts. Uw arts weet wat de juiste manier is om u dit geneesmiddel toe te dienen.

De dosis die uw arts u geeft hangt af van de soort pijnbestrijding die u nodig hebt en het lichaamsdeel waarin het geneesmiddel zal worden geïnjecteerd. De dosis hangt ook af van uw lichaamsomvang, uw leeftijd en uw gezondheidstoestand. Voor de meeste ingrepen is één dosis voldoende, maar meerdere doses kunnen nodig zijn als de ingreep lang duurt.

Dit middel zal worden toegediend door middel van een injectie of infuus. Het deel van uw lichaam waarin u de injectie krijgt, verschilt afhankelijk van waarom u dit middel krijgt. Uw arts dient dit middel op een van de volgende plekken toe:

- In de buurt van het lichaamsdeel dat verdoofd moet worden.
- Op een plek uit de buurt van het lichaamsdeel dat verdoofd moet worden. Dit is het geval als u een ruggenprik krijgt (een injectie rond het ruggenmerg).

Als dit middel op een van deze manieren in het lichaam wordt geïnjecteerd, voorkomt dit middel dat de zenuwen pijnsignalen aan de hersenen doorgeven. Het middel raakt na de ingreep langzaam uitgewerkt.

### **Heeft u te veel van dit middel toegediend gekregen?**

Het is onwaarschijnlijk dat er ernstige bijwerkingen optreden als u te veel van dit middel toegediend krijgt. In het geval van ernstige bijwerkingen is er een speciale behandeling nodig en de arts die u behandelt is opgeleid om met deze situaties om te gaan. De eerste tekenen die optreden als u te veel van dit middel toegediend heeft gekregen, zijn doorgaans:

- Duizeligheid of een licht gevoel in het hoofd
- Verdoofd gevoel van de lippen en rond de mond
- Verdoofd gevoel van de tong
- Gehoorproblemen
- Problemen met het zien (uw zicht)

Om het risico op ernstige bijwerkingen te verminderen, stopt uw arts met de toediening van dit middel zodra deze verschijnselen optreden. Dus als u een van deze verschijnselen krijgt of als u denkt dat u te veel van dit middel toegediend hebt gekregen, moet u onmiddellijk uw arts waarschuwen.

Ernstigere bijwerkingen van een overdosis van dit middel zijn onder andere spiertrekkingen, toevallen (stuipen) en verlies van bewustzijn.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts,

apotheker of verpleegkundige.

#### **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Ernstige allergische reacties (zelden, komen voor bij minder dan 1 op de 1000 gebruikers)  
Als u een ernstige allergische reactie krijgt, moet u dat uw arts onmiddellijk vertellen. De verschijnselen kunnen onder andere zijn het plotseling optreden van:

- zwelling van uw gezicht, lippen, tong of keel. Hierdoor kunt u slikproblemen krijgen
- ernstige of plotselinge zwelling van uw handen, voeten en enkels
- ademhalingsproblemen
- hevige jeuk op de huid (met bultjes)

#### **Andere mogelijke bijwerkingen:**

##### **Zeer vaak: komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers**

- lage bloeddruk. Hierdoor kunt u zich duizelig of licht in het hoofd voelen
- misselijkheid

##### **Vaak: komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers**

- braken
- duizeligheid
- tintelingen en kriebelingen
- hoge bloeddruk
- trage hartslag
- moeilijk kunnen plassen

##### **Soms: komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers**

- licht gevoel in het hoofd
- toevallen (stuipen)
- verdoofd gevoel van de tong en rond de mond
- het horen van hoge tonen (oorsuizen) of gevoeligheid voor geluid
- moeilijk kunnen spreken
- wazig zien
- verlies van bewustzijn
- schudden (trillingen)
- spiertrekkingen

##### **Zelden: komen voor bij minder dan 1 op de 1000 gebruikers**

- dubbelzien
- zenuwbeschadiging die veranderingen in het gevoel of spierzwakte kan veroorzaken (neuropathie). Hieronder kan ook beschadiging van de perifere zenuwen vallen.
- een aandoening die arachnoïditis wordt genoemd (ontsteking van het vlies rond het ruggenmerg). De symptomen hiervan zijn onder andere stekende of brandende pijn in de onderrug of benen en tinteling, verdoofdheid of zwakte in de benen.
- Zwakke of verlamde benen
- onregelmatige hartslag (aritmie). Dit kan levensbedreigend zijn.
- Vertraagde of stoppen van de ademhaling of stoppen van het hart. Dit kan levensbedreigend zijn.

**Mogelijke bijwerkingen die met andere plaatselijke verdovingsmiddelen zijn waargenomen en ook door dit middel kunnen worden veroorzaakt, zijn onder andere:**

- Problemen met uw leverenzymen. Dit kan gebeuren als u langdurig met dit geneesmiddel wordt behandeld.
- Beschadigde zenuwen. Dit kan in zeldzame gevallen blijvende problemen veroorzaken.
- Blindheid die voorbijgaand is, of problemen met de oogspieren die lang kunnen duren. Dit kan gebeuren bij sommige injecties die in de buurt van de ogen worden toegediend.

Schrik niet van deze lijst van mogelijke bijwerkingen. Het is mogelijk dat u geen enkele bijwerking krijgt.

**Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiters staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum, Lareb: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

**5. Hoe bewaart u dit middel?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de ampul, de injectieflacon en de doos na 'EXP'. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Gebruik dit geneesmiddel niet als u merkt dat de inhoud verkleurd is of dat er zichtbare deeltjes in zitten.

Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

Normaal gesproken bewaren uw arts of het ziekenhuis dit middel en zijn zij verantwoordelijk voor de kwaliteit ervan na de opening, als het niet onmiddellijk wordt gebruikt. Zij zijn ook verantwoordelijk voor de verwijdering van ongebruikte oplossing op de correcte manier.

**6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**

**Welke stoffen zitten er in dit middel?**

De werkzame stof in dit middel is bupivacaïnehydrochloride.

Bupivacaïne Accord 2,5 mg/ml oplossing voor injectie:

Elke ml bevat 2,5 mg bupivacaïnehydrochloride (als bupivacaïnehydrochloridemonohydraat)

Elke 5 ml ampul bevat 12,5 mg bupivacaïnehydrochloride (als bupivacaïnehydrochloridemonohydraat)

Elke 10 ml ampul bevat 25 mg bupivacaïnehydrochloride (als bupivacaïnehydrochloridemonohydraat)

Elke 20 ml injectieflacon bevat 50 mg bupivacaïnehydrochloride (als

bupivacaïnehydrochloridemonohydraat)

Bupivacaïne Accord 5 mg/ml oplossing voor injectie:

Elke ml bevat 5 mg bupivacaïnehydrochloride (als bupivacaïnehydrochloridemonohydraat)

Elke 2 ml ampul bevat 10 mg bupivacaïnehydrochloride (als bupivacaïnehydrochloridemonohydraat)

Elke 4 ml ampul bevat 20 mg bupivacaïnehydrochloride (als bupivacaïnehydrochloridemonohydraat)

Elke 5 ml ampul bevat 25 mg bupivacaïnehydrochloride (als bupivacaïnehydrochloridemonohydraat)

Elke 10 ml ampul bevat 50 mg bupivacaïnehydrochloride (als bupivacaïnehydrochloridemonohydraat)

Elke 20 ml injectieflacon bevat 100 mg bupivacaïnehydrochloride (als bupivacaïnehydrochloridemonohydraat)

De andere stoffen in dit middel zijn water voor injecties, natriumchloride en natriumhydroxide (E524) (om de pH te corrigeren).

**Hoe ziet Bupivacaïne Accord eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

Bupivacaïne Accord oplossing voor injectie is een heldere, kleurloze, steriele oplossing voor injectie. Het is verkrijgbaar in ampullen en injectieflacons van type I helder glas met rubberen stop en een flip-off dop,.

Bupivacaïne Accord 2,5 mg/ml oplossing voor injectie:

5 ml ampullen met witte ring worden geleverd in verpakkingen van 5 en 10 ampullen

10 ml ampullen met groene ring worden geleverd in verpakkingen van 5, 10, 15 en 20 ampullen

20 ml injectieflacons met chloorbutylrubberen stop en oranje een flip-off dop worden geleverd in verpakkingen van 1 injectieflacon

Bupivacaïne Accord 5 mg/ml oplossing voor injectie:

2 ml ampullen met twee oranje ringen worden geleverd in verpakkingen van 5 en 10 ampullen

4 ml ampullen met rode ring worden geleverd in verpakkingen van 5 en 10 ampullen

5 ml ampullen met blauwe ring worden geleverd in verpakkingen van 5 en 10 ampullen

10 ml ampullen met gele ring worden geleverd in verpakkingen van 5, 10, 15 en 20 ampullen

20 ml injectieflacons met chloorbutylrubberen stop en rode een flip-off dop worden geleverd in verpakkingen van 1 injectieflacon

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

**Houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

Accord Healthcare B.V.,  
Winthontlaan 200,  
3526 KV Utrecht,  
Nederland

**Fabrikanten**

Accord Healthcare Limited  
Sage House, 319 Pinner Road  
North Harrow  
Middlesex, HA1 4HF  
Verenigd Koninkrijk

Accord Healthcare B.V.,  
Winthontlaan 200,  
3526 KV Utrecht,  
Nederland

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,  
ul. Lutomińska 50,95-200 Pabianice, Polen

**In het register ingeschreven onder:**

**Bupivacaïne Accord 2,5 mg/ml oplossing voor injectie:**  
RVG 116350

**Bupivacaïne Accord 5 mg/ml oplossing voor injectie:**  
RVG 116351

**Dit geneesmiddel is geregistreerd in lidstaten van de EEA onder de volgende namen:**

<b>Lidstaat</b>	<b>:</b>	<b>Productnaam</b>
Oostenrijk	:	Bupivacain Accord 2,5mg/ml injektionslösung
België	:	Bupivacaine Accord Healthcare 2,5mg/ml, 5mg/ml oplossing voor injectie / solution injectable/ injektionslösung
Bulgarije	:	Bupivacaine Accord 2,5mg/ml, 5mg/ml solution for injection
Cyprus	:	Bupivacaine Accord 5mg/ml solution for injection
Tsjechië	:	Bupivacaine Accord 2,5 mg/ml, 5 mg/ml Injekční roztok
Duitsland	:	Bupivacainhydrochlorid Accord 2,5 mg/ml Injektionslösung
Denemarken	:	Bupivacain Accord 2,5mg/ml, 5mg/ml injektionsvæske, opløsning
Estland	:	Bupivacaine Accord 5mg/ml süstelahus
Spanje	:	Bupivacaina Accord 2,5mg/ml, 5mg/ml solución inyectable
Finland	:	Bupivacaine Accord 2,5mg/ml, 5mg/ml injektioneste, liuos
Frankrijk	:	Bupivacaine Accord 2,5mg/ml, 5mg/ml solution injectable
Italië	:	Bupivacaina Accord
Letland	:	Bupivacaine Accord 2,5mg/ml, 5mg/ml injekcinis tirpalas
Litouwen	:	Bupivacaine Accord 5mg/ml šķīdums injekcijām
Malta	:	Bupivacaine Accord 2.5mg/ml, 5mg/ml solution for injection
Nederland	:	Bupivacaiïne Accord 2,5mg/ml, 5mg/ml oplossing voor injectie
Noorwegen	:	Bupivacaine Accord
Polen	:	Bupivacaine Accord 5mg/ml
Zweden	:	Bupivacaine Accord 2,5mg/ml
Slovenië	:	Bupivakain Accord 2,5mg/ml, 5mg/ml raztopina za injiciranje
Slowakije	:	Bupivacaine Accord 2,5mg/ml, 5mg/ml Injekčný roztok

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in juni 2020.**

**De volgende informatie over dit geneesmiddel is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:**

**Bupivacaïne Accord 2,5 mg/ml oplossing voor injectie**

**Bupivacaïne Accord 5 mg/ml oplossing voor injectie**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

### **Toediening**

Oplossing voor injectie.

Dit geneesmiddel is alleen voor gebruik als percutane infiltratie, intra-articulaire blokkade, perifere zenuwblokkade(s) en centrale zenuwblokkade (caudaal of epiduraal).

Bij de bepaling van de benodigde dosis is het van belang dat de arts op zijn/haar ervaring afgaat en kennis heeft van de lichamelijke toestand van de patiënt. De laagst mogelijke dosering om effectieve anesthesie te bereiken dient te worden gebruikt. De totale dosering mag de limiet van 150 mg niet overschrijden. Een hoeveelheid van 400 mg toegediend over 24 uur wordt goed verdragen door een gemiddelde volwassene, exclusief de initiële bolusdosis, en kan routinematig gebruikt worden. Voor kinderen moet de laagst mogelijke dosis worden gebruikt om effectieve analgesie te bereiken.

### **Hanteringsinstructies**

Uitsluitend voor éénmalig gebruik.

Alleen heldere oplossingen die vrijwel geen neerslag bevatten mogen worden gebruikt. Ongebruikte oplossing dient te worden weggegooid.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de ampul, de injectieflacon en de doos na 'EXP'. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

#### Bereidingswijze van de concentratie van 1,25 mg/ml:

Bupivacaïne Accord 2,5 mg/ml oplossing voor injectie:

- Zuig 250 ml verdunningsmiddel op uit een 500 ml non-PVC-infusiezak/-fles met verdunningsmiddel, en injecteer 250 ml Bupivacaïne Accord 2,5 mg/ml oplossing voor injectie in de 500 ml non-PVC-infusiezak/-fles om een uiteindelijke concentratie van 1,25 mg/ml te verkrijgen.
- De infusiezak/-fles moet voorzichtig worden geschud om het geneesmiddel goed te vermengen.

Bupivacaïne Accord 5 mg/ml oplossing voor injectie:

- Zuig 125 ml verdunningsmiddel op uit een 500 ml non-PVC-infusiezak/-fles met verdunningsmiddel, en injecteer 125 ml Bupivacaïne Accord 5 mg/ml oplossing voor injectie in de 500 ml non-PVC-infusiezak/-fles om een uiteindelijke concentratie van 1,25 mg/ml te verkrijgen.
- De infusiezak/-fles moet voorzichtig worden geschud om het geneesmiddel goed te vermengen.

#### Bereidingswijze van de concentratie van 2,5 mg/ml:

Bupivacaïne Accord 5 mg/ml oplossing voor injectie:

- Zuig 250 ml verdunningsmiddel op uit een 500 ml non-PVC-infusiezak/-fles met verdunningsmiddel, en injecteer 250 ml Bupivacaïne Accord 5 mg/ml oplossing voor injectie



in de 500 ml non-PVC-infusiezak/-fles om een uiteindelijke concentratie van 2,5 mg/ml te verkrijgen.

- De infusiezak/-fles moet voorzichtig worden geschud om het geneesmiddel goed te vermengen.

Buvicacaïne is compatibel als het wordt verdund met 0,9 % w/v (9 mg/ml) natriumchloride voor injectie en Ringers vloeistof. Dit geneesmiddel mag echter niet worden vermengd met andere geneesmiddelen.

### **Opslaginformatie**

Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

Na datum van eerste opening: onmiddellijk gebruiken.

Houdbaarheid na verdunning:

De chemische en fysische stabiliteit is aangetoond gedurende 7 dagen bij 20-25°C in non-PVC-infusiezakken. Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product echter direct te worden gebruikt. Indien het product niet onmiddellijk wordt gebruikt, is de gebruiker/toediener verantwoordelijk voor de houdbaarheid en de toestand waarin het wordt toegediend. De houdbaarheid mag maximaal 24 uur bedragen bij 2-8 °C, tenzij reconstitutie/verdunning (enz.) heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en goedgekeurde aseptische omstandigheden.