

IZZIVI IN NOVOSTI PRI PRIPRAVI MAGISTRALNIH ZDRAVIL V UNIVERZITETNEM KLINIČNEM CENTRU LJUBLJANA

CHALLENGES AND NOVELTIES IN PREPARATION OF EXTEMPORANEOUSLY PREPARED MEDICINES IN UNIVERSITY MEDICAL CENTRE LJUBLJANA

AVTORJA / AUTHORS:

Tomislav Laptoš, mag. farm., spec.
Simona Mitrović, mag. farm., spec.

*Univerzitetni klinični center Ljubljana, Lekarna
Zaloška 7, 1000 Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
E-mail: tomi.laptos@kclj.si

1 UVOD

V Lekarni Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana (UKCL) se pogosto srečujemo z izzivi na področju priprave

POVZETEK

Priprava magistralnih zdravil v bolnišnični lekarni terciarnega centra predstavlja za farmacevte velik izziv. Poleg širokega nabora zdravil, ki jih uporabljamo (vključno z zdravili iz t. i. interventnega uvoza), je potrebno pogosto pripraviti magistralno zdravilo za bolnike v širokem starostnem razponu ali s posebnimi stanji, ki onemogočajo uporabo na trgu prisotnih industrijsko proizvedenih zdravil. Dodaten izziv pomenijo umiki obstoječih industrijsko proizvedenih zdravil s trga, začasna pomanjkanja in dejstvo, da je pogosto potrebno magistralno zdravilo in njegovo farmacevtsko obliko prilagoditi tako, da omogoča tako zdravljenje v bolnišnici kot tudi kasneje, ko je bolnik odpuščen in prejema zdravilo kot kronično terapijo. Iz tega vidika je ključno sodelovanje farmacevtov na vseh nivojih zdravstvenega sistema, ki omogočimo, da bolnik prejme optimalno zdravilo, ki ga potrebuje v svojem neposrednem okolju.

KLJUČNE BESEDE:

bolnišnična lekarna, brezšivna skrb, magistralno zdravilo

ABSTRACT

Preparation of extemporaneous medication is an immense challenge in a hospital pharmacy of a tertiary centre. In addition to the wide range of medicines used in hospitals (including those needed for individual emergency treatment), it is often necessary to prepare a medicine for patients in a wide age range or with special conditions that prevent the use of ready-made drugs on the market. We are also faced with the withdrawals of existing medicines from the market, temporary shortages of medicines and the fact that it is often necessary to adjust the medicine and its pharmaceutical form to enable both the treatment in the hospital and after the patient has been discharged and is receiving the drug as chronic therapy. Collaboration between pharmacists at all levels of the healthcare system is crucial to ensure that patients receive the optimal medicine they need.

KEY WORDS:

extemporaneously prepared medicines, hospital pharmacy, seamless care



magistralnih zdravil. Zaradi kompleksnosti obravnave bolnikov, odsotnosti ustreznih farmacevtskih oblik (tudi iz ekonomskih razlogov) in posebnih stanj (ketogena dieta, dajanje zdravil po sondi, zmanjšana absorpcija iz zgornjih prebavil), kjer uporaba obstoječih industrijsko proizvedenih zdravil ni primerna, je potrebno pogosto ali pripraviti magistralno zdravilo za posamičnega bolnika ali poenostaviti pripravo obstoječih magistralnih zdravil. Pri pediatrični populaciji je potrebno zagotoviti tudi uveljavljene farmacevtske oblike, ki jih farmacevtska industrija ne izdeluje.

Dodaten dejavnik je predstavljal tudi omejen dostop do zdravil, ki so si jih bolniki pred epidemijo covid-19 v določenih primerih sami priskrbeli v tujini. Zaradi zaprtih meja se je v UKCL (močno) povečalo število zdravil iz interventnega uvoza, posledično pa je njihova dostopnost v bolnišnici pomenila tudi širši nabor bolnikov, ki so bili kandidati za terapije z navedenimi zdravili. Pri vseh bolnikih zelenih odmerkov, pogosto sicer pri uporabi izven odobrenih indikacij, vključno s starostjo, ni možno doseči z obstoječimi oblikami. Zato se je pojavila potreba po razvoju in uvedbi novih magistralnih zdravil iz navedenih zdravil v klinično prakso.

Ker se potreba po pripravi magistralnega zdravila pogosto pojavi zaradi kliničnega stanja bolnika nenadoma in je potreben hiter odziv bolnišnične lekarne, priprava optimalne farmacevtske oblike ni možna vedno takoj in se postopek priprave zdravila (predvsem farmacevtsko obliko) izboljšuje tekom uporabe zdravila. Velikokrat je potrebno skleniti kompromis med pričakovanji predpisovalca in bolnika, literaturnimi podatki o stabilnosti določene farmacevtske oblike (če obstajajo) in razpoložljivostjo zdravila ali vhodne substance, iz katere se magistralno zdravilo pripravi. Tudi v primeru izdelave magistralnega zdravila, ki vsebuje drugo zdravilno učinkovino v obstoječem vehiklu, je postopek vse prej kot enostaven, saj je potrebno poiskati najboljšo recepturo z vidika enostavnosti priprave, ustrezne stabilnosti in sprejemljivosti bolnika.

2 IZZIVI PRI PRIPRAVI MAGISTRALNIH ZDRAVIL V UNIVERZITETNEM KLINIČNEM CENTRU LJUBLJANA

Razlogov, ki terjajo kontinuirano uvajanje in optimizacijo priprave magistralnih zdravil v okolju terciarne bolnišnice, je več in so povezani tako s specifikko populacije bolnikov, ki se v bolnišnici zdravijo, kot tudi posebnostjo slovenskega trga zdravil in (ne)zanimanjem za trženje določenih industrijsko

proizvedenih zdravil. Problematika je glede na naše izkušnje najbolj pereča na področju zdravil za peroralno dajanje, saj se ta zdravila pogosto uporabljajo kronično in tudi po tem, ko bolnik že zaključi bolnišnično zdravljenje. V nadaljevanju so naštet nekateri primeri novih magistralnih zdravil.

2.1 ODSOTNOST USTREZNIH FARMACEVTSKIH OBLIK IN ODSOTNOST REGISTRIRANIH ZDRAVIL

Glede na literaturne podatke se pri pediatrični populaciji kar 60 % (1) zdravil uporablja mimo odobrenih indikacij (t. i. nenamenska ali »off-label« uporaba). V določenih primerih sicer obstaja farmacevtska oblika, ki je primerna tudi za aplikacijo variabilnih odmerkov pri otrocih (npr. tekoča peroralna farmacevtska oblika), veliko pogosteje pa so razpoložljive farmacevtske oblike namenjene samo odrasli populaciji in temu ustrezno samo v jakostih, ki niso primerne za uporabo pri otrocih.

Zaradi majhnosti slovenskega trga se pojavljajo primeri, da je določeno industrijsko proizvedeno zdravilo v ustrezni farmacevtski obliki na voljo v sosednjih državah, kjer je trženje ekonomsko upravičeno, v Sloveniji pa za bolnike ni dosegljivo. Primer je recimo peroralna suspenzija z mofetilmikofenolatom, ki se uporablja pri bolnikih po presaditvi tkiv in organov, ki ne morejo zaužiti trdnih farmacevtskih oblik. Ker je zdravilo pridobilo dovoljenje za promet po centraliziranem postopku (2), t. i. interventni uvoz ni možen. Izraz »interventni uvoz« se nanaša na vnos oz. uvoz zdravil, ki nimajo dovoljenja za promet v Republiki Sloveniji.

V določenih primerih se ustrezno industrijsko proizvedeno zdravilo pojavi na slovenskem trgu (in je razvrščeno na ustrezno listo ZZS), vendar se kasneje zaradi različnih razlogov imetnik dovoljenja za promet odloči za umik s trga. V takšnih primerih lahko pride do nenadnega pomanjkanja in potrebe po hitri prilagoditvi. Primer umika industrijsko proizvedenega zdravila s citostatikom 6-merkaptopurinom (peroralna suspenzija) je opisan v nadaljevanju.

Ko obseg uporabe zdravila v bolnišnici ne upravičuje interventnega uvoza in/ali je za bolnika (ali starše) bolj ugodno, si lahko slednji zdravilo sami priskrbijo v tujini in pridobijo ustrezno povračilo stroška nakupa (3). Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije (ZZS) v takšnih primerih ne krije neposredno tudi izdelave magistralnega zdravila, če je ta potrebna zaradi razlik med predpisanim odmerkom in jakostjo enoodmernega industrijsko proizvedenega zdravila. V takih primerih svetujemo tako predpisovalcem kot bolniku (oz. staršem), da poleg vloge za povračilo stroška

nakupa zdravila pridobijo na ZZZS tudi odobritev priprave magistralnega zdravila. Tega lahko v tem primeru izdelata tudi lokalna lekarna in za bolnika poenostavi preskrbo z magistralnim zdravilom.

V času epidemije smo se v Lekarni UKCL za potrebe zdravljenja covidnih bolnikov morali usmeriti v pripravo novih magistralnih zdravil, ki niso nove formulacije ali farmacevtske oblike, ampak gre za izdelke, pri katerih farmacevtska industrija ni prilagodila volumnov. Primeri so:

- esketamin raztopina za infundiranje 25 mg/mL v volumnu 50 mL (registrirano zdravilo ima volumen 2 mL),
- midazolam raztopina za infundiranje 5 mg/mL v volumnu 100 mL (registrirano zdravilo ima volumen 10 mL),
- fentanil raztopina za infundiranje 50 µg/mL v volumnu 100 mL (registrirano zdravilo ima volumen 10 mL).

Za vsa tri nova magistralna zdravila smo morali razviti celoten tehnološki postopek s kompletno analizo. Nabava substanc je izjemno zahtevna (izvozno-uvozna dovoljenja), saj je bila logistika v času epidemije še posebno zahtevna. Serijska priprava omenjenih raztopin za infundiranje je predstavljala poseben izziv: usklajevanje uvoza/nabave učinkovin, zaloge pripravkov in predvidevanje, koliko časa bo covidno stanje zahtevalo povečano porabo ...

2.2 SPECIFIČNA STANJA BOLNIKA

V določenih primerih, kot je uvedba ketogene diete pri bolniku, kar vključuje tudi zdravila, obstoječa zdravila zaradi vsebnosti sladkorjev niso primerna. Bolniki z rezistentnimi epilepsijami smejo v teh primerih zaužiti minimalne količine ogljikovih hidratov z namenom spodbujanja nastanka ketonov (4). Čeprav imamo v UKCL na voljo ustrezne peroralne suspenzije z antiepileptiki, te v večini primerov zaradi vsebnosti sladkorjev v suspenzijskih podlagah niso ustrezne. V teh primerih sta na voljo priprava peroralnega praška brez laktoze (npr. s smukcem kot pomožno snovjo) ali peroralne suspenzije s prilagojeno sestavo podlage in ustreznim rokom uporabnosti. Slednja opcija je za uporabnika in izdelavo primernejša, saj omogoča enostavno titracijo odmerka.

Individualen pristop je potreben tudi pri bolnikih, ki imajo za aplikacijo zdravil vstavljene sonde (npr. nazogastrično). V nadaljevanju je opisan pristop k pripravi peroralne emulzije s tretinoinom za bolnico z akutno promielocitno levkemijo (APL).

2.3 OPTIMIZACIJA PRIPRAVE MAGISTRALNIH ZDRAVIL

V Lekarni UKCL si prizadevamo za uporabo »standardiziranih« magistralnih zdravil, kjer je le-ta možna. V primeru

peroralnih farmacevtskih oblik to pomeni uporabo tekočih večodmernih (sirupi, raztopine in suspenzije) namesto trdnih oblik. Poleg lažje priprave, po navadi daljše stabilnosti, možnosti priprave na zalogo (zdravilo je tako na voljo hospitaliziranim bolnikom kot tudi ob odpustu), pomeni standardizacija tudi bolj enostaven postopek preskrbe z zdravilom za oddelke, ki slednjega naročajo, kot tudi strukturiran vnos v šifrant za e-predpisovanje.

Priprava na zalogo je zaželen predvsem pri zdravilih, ki vsebujejo nevarne učinkovine po klasifikaciji NIOSH (cito-statiki, imunosupresivi ipd). in terjajo pripravo v posebnih pogojih (5). Zaradi prostorskih in kadrovskih omejitev je smiselno, da so navedena zdravila v smiselnih količinah na razpolago za izdajo takoj. Tako lahko zagotovimo z ustreznim načrtovanjem nemoteno preskrbo kot tudi racionalno uporabo zdravila, prostorov in kadrovskih kapacitet.

Določeni oddelki UKCL (večina oddelkov Pediatrične klinike, Klinike za infekcijske bolezni in vročinska stanja, določene enote intenzivne terapije) uporabljajo klinični informacijski sistem, ki omogoča elektronsko predpisovanje zdravil na e-terapijski list. V primeru »standardiziranega« magistralnega pripravka (npr. peroralne suspenzije) farmacevti Lekarne UKCL, ki vzdržujemo šifrant za e-predpisovanje, lahko vnesemo določene podatke (kot je nelastniško ime, ATC-koda, koncentracija, pot aplikacije) za posamičen pripravek. Ob predpisu lahko tako zaledni sistemi preverijo potencialne interakcije in alergije (ki so vezane na učinkovino), na obrazcu za predpis (in kasneje aplikacijo) sta prikazana tako odmerki kot volumen zdravila, kar izboljša varnost. Ob ustrezni povezavi različnih informacijskih rešitev je možno tudi naročanje zdravila za točno določenega bolnika, prepoznavna zdravila preko EAN-kode (6,7), ipd.

2.4 PRIMERI

2.4.1 6-merkaptopurin

6-merkaptopurin (v nadaljevanju merkaptopurin) je citostatik, ki se uporablja peroralno v času indukcijskega in vzdrževalnega zdravljenja akutne limfoblastne levkemije (ALL) in APL. Na slovenskem tržišču je bilo do leta 2017 na voljo samo zdravilo v obliki tablet (Puri-Nethol 50 mg tablete[®], razvrščene na P-listo), zato se je zdravilo v odmerkih, ki jih ni bilo možno doseči s tabletami, pripravljalo v obliki peroralnih praškov, predvsem za hospitalizirane bolnike.

V letu 2017 se je na trgu pojavila peroralna suspenzija (Xaluprine 20 mg/mL peroralna suspenzija[®]), ki se je najprej izdajala bolnikom v breme UKCL, nato pa od julija 2020 v



breme ZZZS. Žal smo bili marca 2021 seznanjeni, da bo zaradi ekonomskih razlogov imetnik dovoljenja prenehal s trženjem peroralne suspenzije (8).

Marca 2021 smo ponovno pričeli s pripravo peroralnih praškov, tako za hospitalizirane bolnike kot tudi za krajši čas zaradi pomanjkanja tablet za bolnike na vzdrževalnem zdravljenju. Zaradi prepoznanih prednosti tekoče peroralne farmacevtske oblike smo na pobudo predpisovalcev pridobili recepturo za peroralno suspenzijo v podlagi Ora-Blend® v koncentraciji 25 mg/mL (torej podobno, kot je bilo industrijsko proizvedeno zdravilo) (9). Na podlagi opažanj uporabnikov smo spremenili volumen pripravljene raztopine (40 mL namesto 50 mL, saj je zdravilo po odprtju uporabno samo 30 dni).

Pripravo zdravila lahko sedaj predvidimo glede na stanje zalog vnaprej, prav tako ne opažamo potrebe po urgentni pripravi zdravila.

2.4.2 S-adenozilmetionin

S strani lečečega zdravnika smo bili marca 2022 obveščeni, da se v Slovenijo iz tujine vrača takrat 13-mesečna bolnica z redko boleznijo, pomanjkanjem metilentetrahidrofolatne reduktaze (MTHFR), ki bo v terapiji potrebovala peroralno nadomeščanje folinske kisline (predviden odmerek 7,5 mg) in S-adenozilmetionina (ademetionina) v predvidenem odmerku 200 mg dvakrat dnevno.

Kalcijev folinat je na voljo v obliki 15 mg trdih kapsul kot zdravilo z dovoljenjem za promet (nerazvrščeno), zato izdelava magistralnega zdravila ni predstavljala problema. Ademetionin v obliki 500 mg gastrorezistentnih tablet je zdravilo iz interventnega uvoza na pobudo UKCL (8). Literaturnih podatkov, zakaj obstaja industrijsko proizvedeno zdravilo v obliki gastrorezistentnih tablet, nismo mogli pridobiti. Iz posredovane dokumentacije tujega centra in podatkov staršev smo izvedeli, da starši zdravilo neposredno pred aplikacijo zdrobijo, podatka, katero industrijsko proizvedeno zdravilo v navedenem odmerku pa pri tem uporabljajo, nismo mogli dobiti. Po vztrajanju staršev, da tuji zdravniki pri drobljenju tablet niso imeli pomislekov, smo za bolnico pripravili peroralne praške iz gastrorezistentnih tablet v odmerku 200 mg.

Nekaj tednov po začetku uporabe so starši obvestili slovenskega lečečega zdravnika, da je prišlo do organoleptične spremembe izdelanih praškov (zlepljenje). Ker zaradi lastnosti učinkovine oz. farmacevtske oblike izdelava magistralnega pripravka ni možna, je bil na koncu s predpisovalcem sprejet kompromis, da se odmerek zdravila poviša na 250 mg (dvakrat dnevno). Tablete imajo namreč delilno zarezo, zato lahko starši pred aplikacijo polovico

tablete zdrobijo, drugo polovico pa aplicirajo še isti dan prav tako zdrobljeno. Alternativa je bila tudi uporaba prehranskega dopolnila, vendar ima uporaba zdravila zaradi preverjene vsebnosti učinkovite v tem primeru prednost.

2.4.3 Tretinoin

Jeseni 2021 je bila na Pediatrični kliniki in Kliničnem oddelku za intenzivno interno medicino zaradi zdravljenja APL hospitalizirana takrat 21-letna bolnica s pridruženimi boleznimi, med drugim z Downovim sindromom, zaradi česar je imela tudi težave pri prejetju zdravil v trdni obliki. V hematološki terapiji je prejela arzenov trioksid v obliki infuzije (enkrat dnevno) in peroralno tretinoin v odmerku 20 mg, prav tako enkrat dnevno. Zaradi vstavljenega nazogastrične sonde bolnica ni mogla zaužiti kapsul.

Pridobili smo recepturo za peroralno emulzijo s tretinoinom (2,5 mg/mL), ki se jo lahko aplicira preko nazogastrične sonde (10,11). Sama priprava je tehnično zahtevna, saj je potrebno mehke kapsule v brizgi za končno uporabo najprej raztopiti v vodi z uporabo vodne kopeli, temu pa se doda še srednjeveržne trigliceride, da nastane emulzija. Aplikacija zdravila je pri bolnici potekala brez težav. Lekarna UKCL je zdravilo pripravljala tudi po koncu bolnišničnega zdravljenja, saj je šlo pri bolnici, kot omenjeno, za težave pri prejetju trdnih peroralnih farmacevtskih oblik.

2.5 OBSEG DELA

V Lekarni UKCL pripravljamo magistralna zdravila tako za hospitalizirane bolnike kot tudi bolnike, ki se z magistralnimi zdravili zdravijo doma, a jih bolniki ne morejo prejeti v lokalnem okolju. Obseg pripravljenih magistralnih zdravil v letu 2021, namenjen primarno pediatrični populaciji bolnikov, je predstavljen v preglednici 1.

3 NOVOSTI

V letih 2021 in 2022 smo v Lekarni UKCL uvedli oz. razvili, tako na pobudo predpisovalcev oz. uporabnikov kot tudi glede na lastne ocene, med drugimi naslednja magistralna zdravila:

- Za potrebe Očesne klinike smo razvili očesni injekciji s peginterferonom alfa-2a (injekcija za oko 11 µg/0,1 mL in ganciklovir injekcija za oko v dveh jakostih 2 mg/0,05 mL in 2 mg/0,1 mL).

Preglednica 1: Število izdelanih magistralnih pripravkov v letu 2021.
Table 1: Number of extemporaneously prepared medicines in 2021.

Farmacevtska oblika	Količina (kosi)
Peroralni prašek	10.027
Peroralna suspenzija, sirup	19.020
Svečke za otroke	5917

- Za potrebe torakalne kirurgije smo razvili pripravek za aplikacijo v intraplevralni prostor – tkivni aktivator plazminogena (alteplaza) 1 mg/mL 10 mL. Izdelek se hrani v zamrzovalniku.
- Za potrebe Pediatrične klinike smo razvili pet novih peroralnih suspenzij oz. raztopin: merkaptopurin 25 mg/mL 40 mL, tiogvanin 20 mg/mL 30 mL, sulfasalazin 100 mg/mL 50 mL, in prednizolon (v obliki natrijevega fosfata) 3 mg/mL 50 mL (izboljšana topnost in manj neprijeten okus) in aripiprazol suspenzijo 1 mg/mL.
- Za potrebe anesteziologije smo uvedli pripravo protibolečinske obklesne mešanice za lokalno infiltracijo v koleno.
- Za potrebe Pediatrične klinike smo razvili pripravek za rektalno aplikacijo kloralhidrata v treh jakostih, ki omogoča aplikacijo točnega odmerka zdravila.
- Za potrebe Pediatrične klinike smo razvili proizvodnjo oksibutinina 0,5 mg/mL raztopine za intravezikalno aplikacijo.
- Zaradi pomanjkanja zdravila Actilyse Cathflo 2 mg[®] na tržišču smo pripravili nov tehnološki postopek priprave iz zdravila v višji jakosti, ki je še na voljo na tržišču, in zamrzovanja magistralnega zdravila.

4 SKLEP

Priprava magistralnih zdravil v Lekarni UKC Ljubljana pogosto zaradi stanja bolnika, nujnosti priprave, odsotnosti ustreznih farmacevtskih oblik in pomanjkanja literarnih podatkov pomeni svojevrsten izziv. Čeprav v večini primerov lahko izdelamo magistralno zdravilo, ki je optimalno za uporabo pri bolniku, je potrebno občasno v sodelovanju s predpisovalci skleniti določene kompromise, kot so krajši rok uporabnosti, manj ustrežna farmacevtska oblika ali alternativna uporaba (izven odobrenih indikacij ali poti aplikacije) obstoječih industrijsko proizvedenih zdravil. V slovenskem okolju se zaradi majhnosti trga srečujemo tudi s potrebo

po pripravi magistralnih zdravil, ki imajo na tujih trgih ustrezne alternative v obliki industrijsko proizvedenih zdravil. Kljub temu se farmacevti trudimo, da priskrbimo ali izdelamo optimalno magistralno zdravilo za posamičnega bolnika za zagotavljanje kliničnih, humanističnih in ekonomskih izidov zdravljenja, tako tekom zdravljenja v bolnišnici kot kasneje ob odpustu v domače okolje.

5 LITERATURA:

1. van der Zanden TM, Mooij MG, Vet NJ, Neubert A, Rascher W, Lagler FB, et al. Benefit-Risk Assessment of Off-Label Drug Use in Children: The Bravo Framework. *Clin Pharmacol Ther.* 2021;110(4):952–65.
2. EMA. CellCept [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cited 16. August 2022]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/cellcept>
3. Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije- Povračila stroškov nakupa zdravil [Internet]. [cited 16. August 2022]. Available from: https://zavarovanec.zzs.si/wps/portal/portal/azos/zdravila_zivila/izj_pov_zdravil/!ut/p/z1/04_Sj9CPyKssy0xPLMnMz0vMAfljo8ziZQx8HT08DQw93A0NnQ08vZwtTlyDw4wNPEz0C7ldFQGStdVsl/
4. Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Auvin S, Ballaban-Gil KR, Christina Bergqvist AG, Blackford R, et al. Optimal clinical management of children receiving dietary therapies for epilepsy: Updated recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia Open.* 21. maj 2018;3(2):175–92.
5. NIOSH list of antineoplastic and other hazardous drugs in healthcare settings, 2016. (Supersedes 2014-138). 29. april 2022 [cited 16. August 2022]; Available from: <https://www.cdc.gov/niosh/docs/2016-161/default.html>
6. HIMMS Europe. Children's Hospital Ljubljana achieves HIMMS Analytics EMRAM Stage 6.
7. 2017 EMRAM trailblazers [Internet]. *Healthcare IT News.* 2018 [cited 23. januar 2021]. Available from: <https://www.healthcareitnews.com/news/2017-emram-trailblazers>
8. Centralna baza zdravil [Internet]. [cited 11. August 2022]. Available from: [http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/Search/\\$searchForm?SearchView](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/Search/$searchForm?SearchView)
9. Peacock GF, Sauvageot J, Hill A, Killian A. Evaluation of the Stability of Mercaptopurine Suspension Compounded in a



Commercial Vehicle and the Determination of an Appropriate Beyond-use Date. Int J Pharm Compd. februar 2016;20(1):81–5.

10. Przybylski DJ, Jared JR, Fallon MJ. Extemporaneous compounding and administration of tretinoin slurry for acute

promyelocytic leukemia. J Oncol Pharm Pract Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract. oktober 2021;27(7):1779–83.

11. Standard Formulations | Michigan Pediatric Safety Collaboration [Internet]. [cited 16. August 2022]. Available from: <https://www.mipedscompounds.org/standard-formulations>