

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Kalcijev folinat Pliva 10 mg/ml otopina za injekciju/infuziju folinatna kiselina

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego što počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Mogao bi im štetiti, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi, vidjeti dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Kalcijev folinat Pliva i za što se koristi?
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Kalcijev folinat Pliva?
3. Kako primjenjivati Kalcijev folinat Pliva?
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Kalcijev folinat Pliva?
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Kalcijev folinat Pliva i za što se koristi?

Lijek Kalcijev folinat Pliva sadrži djelatnu tvar folinatnu kiselinu, koja spada u skupinu sredstava za detoksikaciju. Primjenjuje se:

- u liječenju raka kao protuotrov, kako bi se smanjile nuspojave skupine lijekova koji se nazivaju antagonisti folatne kiseline. Na taj način se povećava podnošljivost lijekova za liječenje raka. Primjeri antagonista folatne kiseline su: *metotreksat* (lijek koji se koristi u liječenju raka), *trimetreksat* (lijek koji se koristi za liječenje infekcija te u liječenju raka), *trimetoprim* (antibakterijski lijek), *pirimetamin* (lijek koji se koristi u liječenju malarije). Također se, kod djece i odraslih, koristi kod predoziranja navedenim lijekovima kako bi se smanjili ili potpuno suzbili znakovi otrovanja.
- u kombinaciji s lijekom *5-fluorouracil* kod liječenja raka.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Kalcijev folinat Pliva?

Nemojte primjenjivati Kalcijev folinat Pliva:

- ako ste alergični na djelatnu tvar ili bilo koji drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako imate anemiju zbog nedostatka vitamina B₁₂ (npr. pernicioznu anemiju).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri prije nego primijenite Kalcijev folinat Pliva:

- ako bolujete od raka središnjeg živčanog sustava: ovaj lijek se smije primjenjivati samo u mišić (intramuskularno) ili u venu (intravenski) i ne smije se primjenjivati u području središnjeg živčanog sustava (tj. intratekalno - između kralježaka).
- ako bolujete od raka koji se liječi *5-fluorouracilom* (npr. raka debelog crijeva):
 - iako se kalcijev folinat primjenjuje u kombinaciji s *5-fluorouracilom* u liječenju raka, pokazano je da istodobna primjena tih lijekova dovodi ne samo do povećanja djelotvornosti, nego i otrovnosti *5-fluorouracila* (vidjeti dio „Drugi lijekovi i Kalcijev folinat Pliva“ te dio 4. „Moguće nuspojave“).
 - kombinacija ovih lijekova smije se primjenjivati samo uz oprez kod starijih i oslabjelih

bolesnika zbog povećanog rizika od razvoja otrovanja probavnog sustava, odnosno simptoma kao što su smanjen broj bijelih krvnih stanica (leukopenija), upala sluznica (npr. u ustima ili u želucu) i/ili proljev. Iz tog razloga liječnik može smanjiti dozu *5-fluorouracila*.

- ako primete kombinaciju ovih lijekova, liječnik će Vam provjeravati razinu kalcija u krvi i ako je potrebno propisati nadomjestak kalcija.
- ako ste prethodno bili podvrgnuti terapiji zračenjem (radioterapiji), liječnik će smanjiti dozu *5-fluorouracila* na početku liječenja kalcijevim folinatom.
- ako se liječite zbog epilepsije lijekovima kao što su *fenobarbital*, *fenitoin*, *primidon* i *sukcinimidi*, jer postoji rizik od povećane učestalosti napadaja ako se oni primjenjuju istodobno s kalcijevim folinatom. Tijekom primjene ovog lijeka i nakon prekida primjene, liječnik će stoga redovito provjeravati razinu lijekova za liječenje epilepsije u Vašoj krvi te će po potrebi prilagoditi njihovo doziranje.

Drugi lijekovi i Kalcijev folinat Pliva

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, ste nedavno uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Primjena kalcijeva folinata može utjecati na djelotvornost drugih lijekova, kao što su:

- *5-fluorouracil* koji se koristi za liječenje raka (vidjeti dio „Upozorenja i mjere opreza“)
 - kombinirano liječenje ovim lijekovima se ne smije započinjati niti nastavljati ako se pojave nuspojave probavnog sustava (proljevi, upala sluznica), sve dok ne dođe do potpunog oporavka simptoma (vidjeti dio „Upozorenja i mjere opreza“).
- *metotreksat* (koristi se za liječenje raka)
 - ako se nakon liječenja metotretksatom pojave poteškoće u radu bubrega, Vaš liječnik može povećati dozu ili produljiti primjenu kalcijeva folinata.
 - kalcijev folinat može utjecati i na smanjenje djelotvornosti *metotreksata*. Stoga će liječnik pažljivo odrediti dozu kalcijeva folinata koja Vam najbolje odgovara.
- ostali antagonisti folatne kiseline (*trimetoprim* ili *pirimetamin*) te lijekovi za liječenje epilepsije (*fenobarbital*, *primidon*, *fenitoin* i *sukcinimidi*)
 - kalcijev folinat može smanjiti djelovanje tih lijekova (vidjeti dijelove „Upozorenja i mjere opreza“ te „Moguće nuspojave“).

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate trudnoću, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Trudnoća

Nema naznaka da će se pojaviti štetni učinci ako se tijekom trudnoće primjenjuje samo kalcijev folinat.

Međutim, kalcijev folinat se često koristi u kombinaciji s drugim lijekovima (antagonistima folatne kiseline kao što su *metotreksat*, *5-fluorouracil*, *trimetreksat*, *trimetoprim*, *pirimetamin*). Tijekom trudnoće se antagonisti folatne kiseline smiju primjenjivati samo ako je to izričito neophodno te nakon pažljive procjene liječnika o koristi za majku u odnosu na opasnosti za plod. Ukoliko se unatoč trudnoći ili dojenju provodi liječenje antagonistom folatne kiseline, ne postoji ograničenje glede primjene kalcijeva folinata za smanjenje nuspojava navedenih lijekova.

Molimo Vas da proučite upute o lijekovima koji se koriste u kombinaciji s kalcijevim folinatom.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se kalcijev folinat u majčino mlijeko. Ovaj lijek se smije koristiti tijekom dojenja samo uz preporuku liječnika.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nema dokaza o utjecaju ovog lijeka na sposobnost upravljanja motornim vozilima ili strojevima.

Ovaj lijek sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži 3,22 mg natrija po mL otopine. O tome treba voditi računa u bolesnika s ograničenim unosom natrija.

3. Kako primjenjivati Kalcijev folinat Pliva?

Ovaj lijek će kod vas primijeniti Vaš liječnik ili stručno osoblje. Detaljni podaci o doziranju i načinu primjene navedeni su u dijelu upute „Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima“ u nastavku.

Doziranje

Vaš liječnik će odlučiti koju dozu ćete primati (temeljem površine Vašeg tijela, stanja koje se liječi i drugih lijekova koje uzimate) te koliko često i koliko dugo ćete primati ovaj lijek.

Način primjene

Ovaj lijek se primjenjuje u venu (intravenski) ili u mišić (intramuskularno).

Ako dobijete više lijeka Kalcijev folinat Pliva nego što se trebali

Prevelike količine kalcijeva folinata mogu poništiti učinak antagonista folatne kiseline (primjerice *metotreksata*). U slučaju predoziranja kombinacijom lijekova *5-fluorouracil* i kalcijev folinat, očituju se otrovni učinci *5-fluorouracila* (vidjeti dijelove „Drugi lijekovi i Kalcijev folinat Pliva“ i „Moguće nuspojave“).

Ukoliko sumnjate da se radi o ozbiljnom predoziranju, odmah se posavjetujte s Vašim liječnikom ili medicinskom sestrom.

Ako ste zaboravili primijeniti Kalcijev folinat Pliva

Odmah obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ukoliko ste primili lijek za liječenje raka, ali ne i dozu kalcijeva folinata. Znakovi i simptomi otrovanja mogu se također pojaviti ako je doza kalcijeva folinata tijekom liječenja metotreksatom bila preniska. Molimo Vas da se posavjetujete s Vašim liječnikom ukoliko imate dojam da je djelovanje ovog lijeka preslabo ili prejako.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće razviti kod svakoga.

Odmah obavijestite svog liječnika ako primijetite bilo koji od sljedećih simptoma:

- iznenadni osip, svrbež ili crvenilo kože popraćeno otežanim disanjem, oticanjem udova, lica, usana ili jezika (javljaju se vrlo rijetko: u manje od 1 na 10 000 bolesnika),
- teški i dugotrajni proljev (javlja se vrlo često kod kombinirane primjene s *5-fluorouracilom*: u više od 1 na 10 bolesnika),
- upalu sluznice u ustima (javlja se vrlo često kod kombinirane primjene s *5-fluorouracilom*: u više od 1 na 10 bolesnika).

Može se raditi o vrlo ozbiljnim nuspojavama i Vaš liječnik može odlučiti o prekidu daljnjeg liječenja.

Ako se pojavi kožni osip ili simptomi navedeni u nastavku, odmah potražite savjet liječnika:

- crvenkaste mrlje na trupu, čirevi u ustima, grlu, nosu i genitalnoj regiji, crvene i otečene oči, osip koji može zahvatiti veća područja kože, simptomi koji nalikuju na gripu. Moguće je da se radi o ozbiljnim kožnim nuspojavama (Stevens-Johnsonov sindrom i toksična epidermalna nekroliza)

koje su zabilježene prilikom istodobne primjene kalcijeva folinata s drugim lijekovima za koje je poznato da uzrokuju navedene nuspojave. Doprinos kalcijeva folinata ne može se sa sigurnošću isključiti.

Također se mogu razviti sljedeće nuspojave:

Manje često (mogu se javiti u manje od 1 na 100 bolesnika)

- vrućica.

Rijetko (mogu se javiti u manje od 1 na 1000 bolesnika)

- nesanica, uzbuđenost i depresija nakon primjene velikih doza lijeka,
- povećavanje učestalosti napadaja u bolesnika s epilepsijom (vidjeti također dio „Upozorenja i mjere opreza“),
- poremećaji probavnog sustava nakon primjene velikih doza lijeka.

Kombinirano liječenje s 5-fluorouracilom

Potrebno je uzeti u obzir nuspojave koje se javljaju zbog primjene lijeka 5-fluorouracil. Dodatne nuspojave koje se mogu razviti u kombiniranom liječenju:

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 bolesnika)

- proljev, povraćanje i mučnina,
- upala sluznica (mukozitis), usana (heilitis), ždrijela (faringitis), jednjaka (ezofagitis), završnog dijela debelog crijeva (proktitis).
- zacrvenjeli ili bolni dlanovi i tabani (kožna reakcija na šakama i stopalima).

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, medicinsku sestru ili ljekarnika. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Kalcijev folinat Pliva?

Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Čuvati u hladnjaku (2°C do 8°C), u originalnom pakiranju.

Rok valjanosti nakon razrjeđenja sukladno uputama

Nakon razrjeđenja s preporučenim otopinama za infuziju, 0.9%-tna otopina natrijevog klorida ili 5%-tna otopina glukoze, utvrđeno je da kemijska i fizikalna stabilnost razrijeđene otopine traje 72 sata na temperaturi ispod 25°C. S mikrobiološkog stajališta, lijek se treba primijeniti odmah osim ako način otvaranja/razrjeđenja isključuje rizik mikrobiološke kontaminacije. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije primjene odgovornost su korisnika.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na pakiranju. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Kalcijev folinat Pliva sadrži?

- Djelatna tvar je folinatna kiselina. 1 ml otopine za injekciju/infuziju sadrži 10 mg folinatne kiseline u obliku kalcijevog folinata.
- Drugi sastojci su natrijev klorid; natrijev hidroksid; kloridna kiselina, razrijeđena; voda za injekcije.

Kako Kalcijev folinat Pliva izgleda i sadržaj pakiranja?

Otopina za injekciju/infuziju.

Kalcijev folinat Pliva je bistra, žuta otopina bez čestica.

Sadržaj pakiranja:

- 1 bočica s 5 ml otopine (50 mg/5ml) u bezbojnoj staklenoj bočici, s gumenim čepom i aluminijskom kapicom, u kutiji
- 1 bočica s 10 ml otopine (100 mg/10ml) u bezbojnoj staklenoj bočici, s gumenim čepom i aluminijskom kapicom, u kutiji
- 1 bočica s 20 ml otopine (200 mg/20ml) u bezbojnoj staklenoj bočici, s gumenim čepom i aluminijskom kapicom, u kutiji
- 1 bočica s 30 ml otopine (300 mg/30ml) u bezbojnoj staklenoj bočici, s gumenim čepom i aluminijskom kapicom, u kutiji
- 1 bočica s 50 ml otopine (500 mg/50ml) u bezbojnoj staklenoj bočici, s gumenim čepom i aluminijskom kapicom, u kutiji

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

PLIVA Hrvatska d.o.o.

Prilaz baruna Filipovića 25,

10 000 Zagreb, Hrvatska

Način i mjesto izdavanja lijeka

Lijek se izdaje na recept, u ljekarni.

Ova uputa je zadnji put revidirana u studenom 2015.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

1. DOZIRANJE

Primjena kalcijevog folinata u terapiji metotreksatom:

Budući da režim doziranja kod primjene kalcijevog folinata znatno ovisi o doziranju i načinu primjene srednje ili visoke doze metotreksata, protokol primjene metotreksata će odrediti režim doziranja kalcijevog folinata. Stoga je najbolje prethodno proučiti važeći protokol za primjenu srednje ili visoke doze metotreksata za određivanje doziranja i načina primjene kalcijevog folinata.

Sljedeće smjernice mogu poslužiti kao primjer režima koji se koristi u odraslih i starijih osoba, te djece:

Kalcijev folinat primjenjuje se parenteralno u bolesnika sa sindromima malapsorpcije ili drugim poremećajima probavnog sustava gdje nije osigurana crijevna apsorpcija. Doze iznad 25 do 50 mg se moraju davati parenteralno zbog mogućnosti zasićenja apsorpcije kalcijevog folinata u crijevima.

Primjena kalcijevog folinata je potrebna kada se metotreksat daje u dozama većim od 500 mg/m² površine tijela, a potrebno ju je razmotriti i u slučaju primjene doza od 100 mg — 500 mg/m² površine tijela.

Doziranje i trajanje primjene kalcijevog folinata ovisi prvenstveno o vrsti i dozi terapije metotreksatom, pojavi znakova toksičnosti te individualnoj sposobnosti izlučivanja metotreksata. U pravilu, početna doza kalcijevog folinata je 15 mg (6-12 mg/m²) i daje se 12-24 sata (najkasnije 24 sata) nakon početka infuzije metotreksata. Ista se doza daje svakih 6 sati slijedeća 72 sata. Nakon nekoliko parenteralnih doza, liječenje se može nastaviti peroralnim oblikom lijeka.

Osim primjene kalcijevog folinata, sastavni dijelovi liječenja pomoću kalcijevog folinata su mjere koje osiguravaju brzo izlučivanje metotreksata (održavanje povećanog izlučivanja mokraće i alkalizacija mokraće). Potrebno je pratiti funkciju bubrega svakodnevnim mjerenjem kreatinina u serumu.

Nakon 48 sati od početka davanja infuzije metotreksata, potrebno je utvrditi razinu ostatnog metotreksata. Ukoliko je razina ostatnog metotreksata $> 0,5 \mu\text{mol/L}$, dozu kalcijevog folinata potrebno je prilagoditi prema sljedećoj tablici:

Razina ostatnog metotreksata u krvi 48 sati nakon početka primjene metotreksata:	Dodatna doza kalcijevog folinata koja se daje svakih 6 sati kroz 48 sati ili dok se razine metotreksata ne spuste ispod $0,05 \mu\text{mol/L}$:
$\geq 0,5 \mu\text{mol/l}$	15 mg/m^2
$\geq 1,0 \mu\text{mol/l}$	100 mg/m^2
$\geq 2,0 \mu\text{mol/l}$	200 mg/m^2

U kombinaciji s 5-fluorouracilom u citotoksičnoj terapiji:

Primjenjuju se različiti režimi i različite doze, iako nije dokazano da je neka doza optimalna. Sljedeći režimi primjenjivani su u odraslih i starijih osoba u liječenju uznapredovalog ili metastatskog raka debelog crijeva i rektuma te su prikazani kao primjer. Nema podataka o primjeni ovih kombinacija u djece.

Dvomjesečni režim liječenja: Kalcijev folinat 200 mg/m^2 infuzijom u venu tijekom 2 sata, nakon toga bolus 400 mg/m^2 5-fluorouracila (5-FU) i 22-satna infuzija 5-FU (600 mg/m^2) 2 uzastopna dana, svaka 2 tjedna 1. i 2. dana.

Tjedni režim liječenja: Kalcijev folinat 20 mg/m^2 bolus injekcijom u venu ili 200 do 500 mg/m^2 kao infuzija u venu tijekom 2 sata sa 500 mg/m^2 5-fluorouracila kao bolus injekcija u venu u sredini ili na kraju infuzije kalcijevog folinata.

Mjesečni režim liječenja: Kalcijev folinat 20 mg/m^2 bolus injekcijom u venu ili 200 do 500 mg/m^2 kao infuzija u venu tijekom 2 sata i odmah nakon toga 425 ili 370 mg/m^2 5-fluorouracila kao bolus injekcija u venu tijekom pet uzastopnih dana.

Kod kombinirane terapije s 5-fluorouracilom, prilagodbe doze 5-fluorouracila i intervala liječenja mogu biti potrebne ovisno o stanju bolesnika, kliničkom odgovoru i o toksičnosti koja ograničava dozu, kao što je navedeno u podacima o lijeku 5-fluorouracil. Nije potrebno smanjenje doze kalcijevog folinata.

O broju ponavljanih ciklusa koji će se primjenjivati odlučuje liječnik koji propisuje terapiju.

Antidot antagonistima folatne kiseline trimetreksatu, trimetoprimu i pirimetaminu:

Toksičnost trimetreksata:

- Prevenirica: Kalcijev folinat treba davati svaki dan tijekom liječenja s trimetreksatom te tijekom 72 sata nakon primjene posljednje doze trimetreksata. Kalcijev folinat se može davati ili u venu u dozi od 20 mg/m^2 kroz 5 do 10 minuta svakih 6 sati do postizanja ukupne dnevne doze od 80 mg/m^2 , ili peroralno podijeljeno u četiri doze od 20 mg/m^2 dnevno koje se daju u jednakim vremenskim intervalima. Dnevne doze kalcijevog folinata potrebno je prilagoditi ovisno o hematološkoj toksičnosti trimetreksata.
- Predoziranje (vjerojatnost pojave pri dozama trimetreksata iznad 90 mg/m^2 bez istodobne primjene kalcijevog folinata): nakon prekida terapije trimetreksatom, kalcijev folinat 40 mg/m^2 daje se u venu svakih 6 sati tijekom 3 dana.

Toksičnost trimetoprima:

- Nakon prekida primjene trimetoprima, dnevno se daje 3-10 mg kalcijevog folinata dok se ne postigne normalna krvna slika.

Toksičnost pirimetamina:

- U slučaju kada se liječi velikim dozama pirimetamina ili dugotrajno malim dozama, potrebno je istodobno davati kalcijev folinat u dozi od 5 do 50 mg/dan, na temelju rezultata pretrage periferne krvi.

2. NAČIN PRIMJENE

Kalcijev folinat se smije primijeniti samo u venu (i.v.) ili u mišić (i.m.). Kalcijev folinat Pliva namijenjen je za jednokratnu primjenu. Neiskorištenu otopinu potrebno je odmah ukloniti nakon početne uporabe.

Za intravensku infuziju, kalcijev folinat se prije primjene može razrijediti s preporučenim otopinama za infuziju, 0,9%-tnom otopinom natrijevog klorida ili 5%-tnom otopinom glukoze. Primjena kalcijeva folinata ovisi o individualnom režimu doziranja. U slučaju primjene u venu, ne smije se davati više od 160 mg kalcijevog folinata u minuti zbog sadržaja kalcija u otopini.

Prije primjene, mora se vizualno provjeriti bistrina sterilne otopine za injekciju i integritet spremnika te jesu li prisutna onečišćenja ili gubitak boje. Otopina se smije koristiti samo ako je bistra, a spremnik neoštećen.

Sav neiskorišteni lijek i otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno propisima za zbrinjavanja medicinskog otpada.

3. INKOMPATIBILNOSTI

Kalcijev folinat Pliva se ne smije miješati ni s jednim drugim lijekom, osim ako nije utvrđena kompatibilnost.

Postoje podaci o inkompatibilnosti kalcijevog folinata u obliku otopine za injekcije i droperidola, fluorouracila, foskarneta i metotreksata u obliku otopine za injekcije.

Droperidol

1. Droperidol 1,25 mg/0,5 ml s kalcijevim folinatom 5 mg/0,5 ml, trenutno taloženje kod direktnog dodavanja u štrcaljku kroz 5 minuta pri 25° C, a zatim centrifugiranje u trajanju od 8 minuta.
2. Droperidol 2,5 mg/0,5 ml s kalcijevim folinatom 10 mg/0,5 ml, trenutno taloženje kada su lijekovi davani jedan za drugim u Y-mjesto bez ispiranja kraka Y-mjesta između injekcija.

Fluorouracil

Kalcijev folinat se ne smije miješati s 5-fluorouracilom u istoj otopini za infuziju zbog mogućnosti nastanka taloga. Utvrđena je inkompatibilnost fluorouracila 50 mg/ml s kalcijevim folinatom 20 mg/ml, sa ili bez 5% glukoze u vodi, kada su miješani u različitim količinama i pohranjeni pri temperaturama od 4° C, 23° C, ili 32° C u spremnike od polivinil klorida.

Foskarnet

Foskarnet 24 mg/ml s kalcijevim folinatom 20 mg/ml: izvješteno je o stvaranju zamućene žute otopine.