

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

КАЛЬЦІУМФОЛІНАТ «ЕБЕВЕ»

(CALCIUMFOLINAT «EBEWE»)

Склад:

діюча речовина: calcium folinate;

1 мл розчину містить 10,8 мг кальцію фолінату (при розрахунку за безводною речовиною, що відповідає 10 мг вільної кислоти фолінової) ;

допоміжні речовини: натрію хлорид, натрію гідроксид, кислота хлористоводнева розведена, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий жовтуватий розчин.

Фармакотерапевтична група.

Засоби, що застосовуються для усунення токсичних ефектів протипухлинної терапії.

Код АТХ V03A F03.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Кальцію фолінат є кальцієвою сіллю 5-формілтетрагідрофолієвої кислоти. Він є активним метаболітом фолінової кислоти і важливим коферментом, необхідним для синтезу нуклеїнових кислот.

Кальцію фолінат часто застосовують для профілактики токсичних ефектів або нейтралізації дії антагоністів фолієвої кислоти (зокрема метотрексату). Кальцію фолінат і антагоністи фолатів конкурують за один мембранний транспортер, завдяки чому стимулюється відтік антагоністів фолатів. Кальцію фолінат також захищає клітини від дії антагоністів фолієвої кислоти завдяки поповненню зниженого резерву фолатів в організмі. Він є джерелом відновленого тетрагідрофолату, завдяки чому може обходити блокаду антагоністів фолатів і бути джерелом різних коферментних форм, як фолієва кислота.

Кальцію фолінат також часто застосовують як біохімічний модулятор для підвищення цитотоксичної активності 5-фторурацилу. 5-фторурацил інгібує тимідилатсинтазу (ключовий фермент, який бере участь у біосинтезі піримідину), а кальцію фолінат посилює інгібування тимідилатсинтази завдяки збільшенню внутрішньоклітинного запасу фолатів, унаслідок чого стабілізується комплекс 5-фторурацил-тимідилатсинтаза і підвищується цитотоксична активність.

Фармакокінетика.

Абсорбція

При внутрішньом'язовому введенні водного розчину системна біодоступність кальцію фолінату порівнянна з біодоступністю при внутрішньовенному введенні, проте максимальна концентрація у плазмі крові (C_{max}) при цьому нижча.

Метаболізм

Кальцію фолінат є рацематом. Активним енантіомером є L-форма (L-формілтетрагідрофолат, L-5-формілтетрагідрофолат). Головним метаболітом фолінової кислоти є 5-метилтетрагідрофолієва кислота, трансформація відбувається переважно у печінці і слизовій оболонці шлунково-кишкового тракту.

Розподіл

Об'єм розподілу кальцію фолінату невідомий. Максимальна концентрація вихідної сполуки (фолінової кислоти, D/L-формілтетрагідрофолієвої кислоти) у плазмі крові досягається через 10 хвилин після внутрішньовенного введення.

Після введення дози 25 мг площа під фармакокінетичною кривою для L-5-формілтетрагідрофолату і 5-метилтетрагідрофолату становить відповідно $28,4 \pm 3,5$ мг·хв/л і 129 ± 11 мг·хв/л. Неактивний D-ізомер присутній у вищій концентрації, ніж L-5-формілтетрагідрофолат.

Елімінація

Період напіввиведення становить 32–35 хвилин для активної L-форми і 352–485 хвилин для неактивної D-форми.

Період напіввиведення активних метаболітів становить близько 6 годин (при внутрішньовенному і внутрішньом'язовому введенні).

Екскреція

80–90 % дози виводиться із сечею (у вигляді 10-формілтетрагідрофолату та інших неактивних метаболітів), 5–8 % дози виводиться з калом.

Клінічні характеристики.

Показання.

· Для зменшення токсичності і для протидії антагоністам фолієвої кислоти, таким як метотрексат, в цитотоксичній терапії та при передозуванні у дорослих і дітей. У цитотоксичній

терапії ця процедура широко відома як "Кальційфолінатний захист".

- У складі комбінованої цитотоксичної терапії з 5-фторурацилом.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до кальцію фолінату або до інших компонентів препарату.
- Перніціозна анемія або інші види анемій, зумовлені дефіцитом вітаміну B₁₂.

Особливі заходи безпеки.

Кальційфолінат «Ебеве» можна вводити лише внутрішньовенно або внутрішньом'язово. Забороняється інтратекальне застосування препарату!

Було повідомлення про смерть при інтратекальному введенні фолієвої кислоти після інтратекального передозування метотрексатом.

Допускається лише одноразовий відбір препарату з флакона.

Перед використанням необхідно візуально перевіряти зовнішній вигляд препарату. Він має бути прозорим, жовтуватого кольору. Якщо розчин каламутний або у ньому є видимі механічні включення, використовувати такий препарат не можна.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Кальцію фолінат може знижувати ефективність або повністю нейтралізувати дію антагоністів фолієвої кислоти (наприклад ко-тримоксазолу, піриметаміну).

Кальцію фолінат може знижувати ефективність протиепілептичних препаратів (фенобарбіталу, фенітоїну, примідону, сукцинамідів), унаслідок чого може збільшуватися частота епілептичних нападів (оскільки фолати є одним з кофакторів, що інтенсифікують печінковий метаболізм, рівні ферментних індукторів антиконвульсантів у плазмі крові можуть знижуватися).

При комбінованому застосуванні кальцію фолінату і 5-фторурацилу посилюється як терапевтична, так і токсична дія 5-фторурацилу.

Особливості застосування.

Лікування кальцію фолінатом у поєднанні з метотрексатом або 5-фторурацилом слід здійснювати під контролем досвідченого лікаря-онколога.

Кальцію фолінат може маскувати симптоми перніціозної анемії та інших анемій, зумовлених дефіцитом вітаміну B₁₂.

Багато цитотоксичних препаратів, які є прямими або непрямими інгібіторами синтезу ДНК,

спричиняють макроцитоз (зокрема гідроксикарбамід, цитарабін, меркаптопурин, тіогуанін). Такий макроцитоз не слід лікувати фоліновою кислотою.

У хворих на епілепсію, які приймають фенobarбітал, фенітоїн, примідон і сукцинамід, при терапії кальцію фолінатом може підвищуватися частота епілептичних нападів унаслідок зниження концентрації протиепілептичних препаратів у плазмі крові. Тому в таких випадках необхідний пильний клінічний нагляд, а у разі необхідності – моніторинг концентрації протиепілептичних препаратів у плазмі крові та корекція їхніх доз у період лікування кальцію фолінатом і після його відміни.

Застосування кальцію фолінату у поєднанні з 5-фторурацилом

Кальцію фолінат може посилювати токсичну дію 5-фторурацилу, особливо на пацієнтів літнього віку та ослаблених хворих. Найчастішими проявами токсичної дії є лейкопенія, запалення слизових оболонок, стоматит, діарея. Ці побічні ефекти можуть бути дозозлімітуючими. При необхідності зниження доз унаслідок токсичних ефектів при комбінованому застосуванні 5-фторурацилу і кальцію фолінату дози 5-фторурацилу треба знижувати більше, ніж при монотерапії 5-фторурацилом.

Лікування 5-фторурацилом у поєднанні з кальцію фолінатом не слід розпочинати або продовжувати до повного зникнення симптомів шлунково-кишкової токсичності незалежно від їх тяжкості. Оскільки діарея може бути ознакою шлунково-кишкової токсичності (яка може призвести до швидкого клінічного погіршення стану пацієнта аж до летального наслідку), пацієнти з діареєю мають перебувати під пильним наглядом до повного зникнення відповідних симптомів. Якщо спостерігається діарея і/або стоматит, рекомендується зменшити дози 5-фторурацилу до повного усунення симптомів. Особлива обережність необхідна при лікуванні ослаблених хворих і пацієнтів літнього віку.

Рекомендується призначати нижчі початкові дози 5-фторурацилу пацієнтам літнього віку і тим, хто раніше одержував променеву терапію.

Кальцію фолінат та 5-фторурацил слід вводити окремо.

При комбінованій терапії 5-фторурацилом і кальцію фолінатом слід контролювати рівні кальцію і у разі необхідності призначати препарати кальцію.

Застосування кальцію фолінату у поєднанні з метотрексатом

Рекомендації щодо запобігання токсичним ефектам при терапії метотрексатом наведено в інструкції для медичного застосування метотрексату.

Кальцію фолінат не захищає від токсичних ефектів негематологічного характеру під час терапії метотрексатом (наприклад від нефротоксичної дії унаслідок випадання осаду метотрексату та/або його метаболітів у ниркових каналцях). У пацієнтів із затримкою елімінації метотрексату на ранній фазі вища імовірність розвитку оборотної ниркової недостатності та інших токсичних ефектів, пов'язаних із застосуванням метотрексату. Ниркова недостатність (яка розвинулася у процесі терапії метотрексатом або наявна до початку лікування) потенційно асоціюється із затримкою екскреції метотрексату, тому у таких випадках може бути необхідним застосування кальцію фолінату у підвищених дозах або триваліший час.

Слід уникати застосування надмірних доз кальцію фолінату, оскільки це може спричинити зниження протипухлинної активності метотрексату, особливо у разі пухлин центральної

нервової системи, в яких спостерігається кумуляція кальцію фолінату після кількох курсів лікування.

При розвитку резистентності до метотрексату унаслідок погіршення мембранного транспорту також розвивається резистентність до кальцію фолінату, оскільки обидві речовини переносяться однією і тією ж транспортною системою.

При передозуванні антагоністів фолієвої кислоти (наприклад метотрексату) необхідно якнайшвидше розпочинати введення кальцію фолінату. Зі збільшенням інтервалу часу між введенням метотрексату і кальцію фолінату ефективність останнього як антидоту знижується.

При виявленні відхилень лабораторних показників або клінічних симптомів токсичної дії необхідно завжди перевіряти, чи не приймає пацієнт інші лікарські препарати, що взаємодіють з метотрексатом (наприклад впливають на елімінацію метотрексату або його зв'язування з білками плазми крові).

Розчини для інфузій, приготовані шляхом розведення препарату 0,9 % розчином натрію хлориду або 5 % розчином глюкози, є фізично і хімічно стабільними щонайменше протягом 24 годин у разі зберігання при температурі не вище 25 °C.

З мікробіологічної точки зору розчин для інфузій необхідно вводити одразу ж після приготування. Якщо розчин не використали негайно, за тривалістю та умовами його зберігання має слідкувати медичний персонал. Зазвичай час зберігання не має перевищувати 24 години при температурі 2–8 °C, якщо тільки розчин не готували у контрольованих та атестованих асептичних умовах.

Лікарський засіб містить натрій, що слід брати до уваги при лікуванні пацієнтів, які дотримуються дієти з контролем вмісту натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Немає свідчень того, що кальцію фолінат може чинити шкідливий вплив у разі застосування у період вагітності, однак адекватні дані щодо застосування кальцію фолінату для лікування вагітних жінок відсутні.

Якщо метотрексат або інші антагоністи фолієвої кислоти призначають у період вагітності або годування груддю (що можливо лише за суворими показаннями, коли очікувана користь від терапії для жінки явно переважає потенційний ризик для плода), немає обмежень щодо застосування кальцію фолінату для профілактики побічних ефектів або нейтралізації токсичної дії метотрексату.

Застосування 5-фторурацилу у період вагітності або годування груддю протипоказане. Це ж стосується і комбінованої терапії 5-фторурацилом у поєднанні з кальцію фолінатом.

Детальніша інформація з цього приводу наведена в інструкціях для медичного застосування метотрексату, інших антагоністів фолієвої кислоти і 5-фторурацилу.

Невідомо, чи проникає кальцію фолінат у грудне молоко. При необхідності кальцію фолінат можна застосовувати у період годування груддю відповідно до терапевтичних показань.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Немає відомостей.

Спосіб застосування та дози.

Кальціумфолінат «Ебеве» можна вводити лише внутрішньовенно або внутрішньом'язово.

Не допускається інtrateкальне застосування препарату!

Усі зазначені далі дози наведено у розрахунку на фолінову кислоту.

Швидкість внутрішньовенного введення не має перевищувати 160 мг/хв, зважаючи на вміст кальцію у препараті.

Розчини для інфузій готувати шляхом розведення препарату 0,9 % розчином натрію хлориду або 5 % розчином глюкози.

Кальціумфолінатний захист при терапії метотрексатом

Оскільки дози і схеми застосування кальцію фолінату залежать від доз і схем терапії середніми та високими дозами метотрексату, за відповідною інформацією доцільно звертатися до протоколу лікування метотрексатом.

Кальцію фолінат слід вводити парентерально пацієнтам із синдромом мальабсорбції або іншими шлунково-кишковими захворюваннями, коли не гарантована кишкова абсорбція препарату. Дози понад 25–50 мг необхідно вводити лише парентерально, враховуючи ефект насичення при абсорбції кальцію фолінату у шлунково-кишковому тракті.

Кальціумфолінатний захист є необхідним у разі застосування метотрексату у дозах понад 500 мг/м² поверхні тіла і доцільним при дозах 100–500 мг/м² поверхні тіла.

Нижче наведено орієнтовні рекомендації щодо застосування кальцію фолінату дорослим, пацієнтам літнього віку та дітям.

Дози і тривалість терапії кальцію фолінатом визначають у першу чергу з урахуванням доз і схеми лікування метотрексатом, наявності симптомів токсичної дії, а також індивідуальних показників екскреції метотрексату. Зазвичай кальцію фолінат слід вводити у дозі 15 мг

(6–12 мг/м² поверхні тіла) через 12–24 години (але не пізніше ніж через 24 години) після початку інфузії метотрексату. Потім такі ж дози кальцію фолінату вводити кожні 6 годин протягом 72 годин. Після кількох парентеральних введень можна перейти до перорального прийому препарату у вигляді капсул.

Через 48 годин після початку інфузії метотрексату слід вимірювати залишкову концентрацію метотрексату в крові. Якщо вона менша за 0,5 мкмоль/л, терапію кальцію фолінатом можна припинити. Якщо ж концентрація метотрексату перевищує 0,5 мкмоль/л, захисну терапію необхідно продовжити та інтенсифікувати. Кальцію фолінат вводити у зазначених нижче дозах кожні 6 годин ще протягом 48 годин або до досягнення концентрації метотрексату

< 0,05 мкмоль/л:

- при концентрації метотрексату $\geq 0,5$ мкмоль/л – у дозі 15 мг/м² поверхні тіла;
- при концентрації метотрексату $\geq 1,0$ мкмоль/л – у дозі 100 мг/м² поверхні тіла;
- при концентрації метотрексату $\geq 2,0$ мкмоль/л – у дозі 200 мг/м² поверхні тіла.

На додаток до терапії кальцію фолінатом необхідно вживати заходи для прискорення екскреції метотрексату (підтримання високого діурезу, підлужування сечі), а також щодня визначати рівень креатиніну у сироватці крові для контролю функції нирок.

Комбінована терапія у поєднанні з 5-фторурацилом

Застосовувати різні схеми терапії 5-фторурацилом у поєднанні з кальцію фолінатом, проте перевага якоїсь із них дотепер не доведена. Нижче описані деякі схеми лікування дорослих і пацієнтів літнього віку з поширеним або метастатичним колоректальним раком. Дані про застосування цих комбінацій для лікування дітей відсутні.

Схема з повторенням курсів кожні два тижні: у перший і другий дні курсу вводити кальцію фолінат у дозі 200 мг/м² поверхні тіла шляхом двогодинної внутрішньовенної інфузії, а потім – 5-фторурацил у дозі 400 мг/м² поверхні тіла шляхом внутрішньовенної болюсної ін'єкції і 5-фторурацил у дозі 600 мг/м² поверхні тіла шляхом 22-годинної внутрішньовенної інфузії протягом наступних 2 днів кожні два тижні у день 1 та 2.

Схема з повторенням курсів щотижня: кальцію фолінат вводять у дозі 20 мг/м² поверхні тіла шляхом внутрішньовенної болюсної ін'єкції або у дозі 200–500 мг/м² поверхні тіла шляхом двогодинної внутрішньовенної інфузії; 5-фторурацил у дозі 500 мг/м² поверхні тіла вводять шляхом внутрішньовенної болюсної ін'єкції в середині або у кінці інфузії кальцію фолінату.

Схема з повторенням курсів щомісяця: у перші 5 днів курсу щодня вводять кальцію фолінат у дозі 20 мг/м² поверхні тіла шляхом внутрішньовенної болюсної ін'єкції або у дозі 200–500 мг/м² поверхні тіла шляхом двогодинної внутрішньовенної інфузії, а потім одразу ж вводять 5-фторурацил у дозі 425 або 370 мг/м² поверхні тіла шляхом внутрішньовенної болюсної ін'єкції.

При комбінованій терапії 5-фторурацилом і кальцію фолінатом може виникати необхідність у корекції доз 5-фторурацилу та інтервалів між його введеннями залежно від стану пацієнта, клінічної реакції на терапію і дозолімітуючих токсичних ефектів. Відповідні рекомендації наведено в інструкції для медичного застосування 5-фторурацилу. Зниження доз кальцію фолінату не потрібне.

Необхідну кількість курсів терапії визначає лікар.

Застосування кальцію фолінату як антидоту антагоністів фолієвої кислоти триметрексату, триметоприму і піриметаміну

Профілактика токсичних ефектів триметрексату: кальцію фолінат вводити щодня під час лікування триметрексатом і ще протягом 72 годин після введення останньої дози триметрексату. Кальцію фолінат можна вводити внутрішньовенно протягом 5–10 хвилин у дозі 20 мг/м² поверхні тіла кожні 6 годин (добова доза – 80 мг/м² поверхні тіла) або приймати перорально по

20 мг/м² поверхні тіла 4 рази на добу через рівні проміжки часу. Добову дозу кальцію фолінату коригувати залежно від симптомів гематологічної токсичності триметрексату.

Лікування передозування триметрексату: у разі передозування (яке можливе при дозах триметрексату понад 90 мг/м² поверхні тіла без супутнього застосування кальцію фолінату) терапію триметрексатом припинити і вводити внутрішньовенно кальцію фолінат у дозі 40 мг/м² поверхні тіла кожні 6 годин протягом трьох діб.

Профілактика токсичних ефектів триметоприму: після припинення терапії триметопримом вводити кальцію фолінат у дозі 3–10 мг/добу до нормалізації гематологічних показників.

Профілактика токсичних ефектів піриметаміну: при терапії високими дозами піриметаміну або тривалому лікуванні низькими дозами призначати супутню терапію кальцію фолінатом у дозах від 5 до 50 мг/добу залежно від кількості формених елементів у периферичній крові.

Діти.

Кальцію фолінат застосовувати дітям як захисний засіб для профілактики токсичної дії метотрексату, а також як антидот при передозуванні та інтоксикації метотрексатом та іншими антагоністами фолієвої кислоти.

Передозування.

При застосуванні кальцію фолінату у дозах, значно вищих за рекомендовані, будь-яких негативних наслідків не відзначалось. Проте кальцію фолінат у надмірних дозах може нейтралізувати хіміотерапевтичну дію антагоністів фолієвої кислоти.

При передозуванні 5-фторурацилу у поєднанні з кальцію фолінатом необхідно вживати заходів, що рекомендовані при передозуванні 5-фторурацилу.

Побічні реакції.

Небажані побічні реакції наведено за системами органів та частотою: дуже часті ($\geq 1/10$); часті ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасті ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); поодинокі ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$); рідкісні ($< 1/10\,000$), невідомо (не можна оцінити на основі доступних даних).

При застосуванні за усіма показаннями

З боку нервової системи: поодинокі – збільшення частоти епілептичних нападів.

З боку травного тракту: поодинокі – шлунково-кишкові розлади при застосуванні кальцію фолінату у високих дозах.

Ефекти загального характеру і місцеві реакції: нечасті – гарячка.

З боку імунної системи: рідкісні – алергічні реакції, зокрема кропив'янка, анафілактоїдні реакції.

Психічні порушення: поодинокі – безсоння, ажитація і депресія при застосуванні кальцію фолінату у високих дозах.

-

При комбінованій терапії з 5-фторурацилом

Загалом профіль безпеки залежить від схеми лікування 5-фторурацилом, оскільки при такому комбінованому застосуванні посилюється токсичність 5-фторурацилу.

З боку крові та лімфатичної системи: дуже часті – недостатність кісткового мозку, включаючи летальні випадки.

З боку обміну речовин та харчування: частота невідома – гіперамоніємія.

Загальні порушення та стан місця введення: дуже часті – запалення слизових оболонок, включаючи стоматит і хейліт. Були летальні випадки в результаті запалення слизових оболонок.

Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини: часті – синдром долонно-підшовної еритродизестезії.

Побічні ефекти при схемі лікування з щомісячним введенням препаратів

З боку травного тракту: дуже часті – нудота і блювання.

Загальні порушення та стан місця введення: дуже часті – (тяжкі) запалення слизових оболонок.

Побічні ефекти при схемі лікування зі щотижневим введенням препаратів

З боку травного тракту: дуже часті – тяжка діарея і дегідратація, що вимагають госпіталізації пацієнта, у поодиноких випадках навіть з летальним наслідком.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі 2-8 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Несумісність.

Була виявлена несумісність (випадання осаду) при змішуванні розчинів кальцію фолінату з розчинами дроперидолу, фторурацилу, фоскарнету і метотрексату.

Дроперидол

- При безпосередньому змішуванні 1,25 мг/0,5 мл дроперидолу та 5 мг/0,5 мл кальцію фолінату у шприці протягом 5 хвилин при температурі 25 °С з подальшим центрифугуванням протягом 8 хвилин спостерігалось утворення осаду.

- При змішуванні 2,5 мг/0,5 мл дроперидолу з 10 мг/0,5 мл кальцію фолінату спостерігалось утворення осаду одразу після послідовного введення препаратів у V-подібний розгалужувач, без промивання бокового відводу V-подібного розгалуження між ін'єкціями.

Фторурацил

Кальцію фолінат та 5-фторурацил слід вводити окремо, оскільки при їх змішуванні може утворюватися осад. Була виявлена несумісність 5-фторурацилу у дозі 50 мг/мл та кальцію фолінату у дозі 20 мг/мл з або без 5 % розчину декстрози у воді при змішуванні у різних кількостях та зберіганні у контейнерах з полівінілхлориду при температурі 4 °С, 23 °С або 32 °С.

Фоскарнет

При змішуванні розчину фоскарнету 24 мг/мл з розчином кальцію фолінату 20 мг/мл спостерігалась поява мутного жовтого забарвлення розчину.

Кальціумфолінат «Ебеве» не слід змішувати з іншими лікарськими засобами.

Упаковка.

По 3 мл (30 мг) або 5 мл (50 мг), або 10 мл (100 мг), або 20 мл (200 мг) у флаконі з коричневого скла, закупореному пробкою з каучуку і алюмінієвим обтискним ковпачком; по 1 флакону у картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

ЕБЕВЕ Фарма Гес.м.б.Х. Нфг. КГ/

EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG

(дозвіл на випуск серії).

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Мондзеештрассе 11, 4866 Унтерах ам Аттерзее, Австрія/

Mondseestrasse 11, 4866 Unterach am Attersee, Austria

або

Виробник.

Сандоз ГмбХ – Виробнича діляниця Антиінфекційні ГЛЗ та Хімічні Операції Кундль (AIXO ГЛЗ Кундль)/

Sandoz GmbH – Manufacturing Site Anti Infectives & Chemical Operations FDF Kundl (AICO FDF Kundl) (дозвіл на випуск серії).

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Біохеміштрассе 10, 6250 Кундль, Австрія/

Biochemiestrasse 10, 6250 Kundl, Austria

або

Виробник.

Салютас Фарма ГмбХ/ Salutas Pharma GmbH (дозвіл на випуск серії).

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Отто-вон-Гюріке-Аллеє 1, 39179, Барлебен, Німеччина/ Otto-von-Guericke-Allee 1, 39179 Barleben, Germany.