

核准日期: 2008年7月8日

修改日期: 2013年5月15日

2015年5月20日

2016年4月14日

2017年8月8日

2018年1月31日

2019年5月15日

2020年7月1日

2022年10月10日

# 注射用重组人促黄体激素 α 说明书

请仔细阅读说明书并在医师或药师指导下使用

## 【药品名称】

通用名: 注射用重组人促黄体激素 α

商品名: 乐芮® (英文商品名: Luveris®)

英文名: Recombinant Human Lutropin alfa for Injection

汉语拼音: Zhusheyong Chongzuren Cuhuangtijisu α

# 【成份】

主要成份: 重组人促黄体激素  $\alpha$ 。通过基因工程由中国仓鼠(CHO)卵巢细胞生产。

辅料: 蔗糖、磷酸氢二钠、磷酸二氢钠、吐温 20 及 L-蛋氨酸

# 【性状】

本品为白色冻干粉及无色澄清的注射用溶剂。

## 【适应症】

严重缺乏 LH 和 FSH 的患者。推荐本品与促卵泡激素(FSH)联合使用以刺激卵泡的发育。

#### 【规格】

**75IU** 

#### 【用法用量】

初次注射本品应在有治疗不孕症经验的医生指导下进行。经过充分的指导 和正确的培训后,患者才能按照医生处方进行自我注射给药。

缺乏 LH 和 FSH 的妇女,本品和 FSH 联合使用的目的是促进卵泡发育,进而促使其使用人绒毛膜促性腺激素(hCG)后最终成熟。在一个疗程中,本品应每天与 FSH 同时注射。如果患者闭经且内源性雌激素分泌水平低,则治疗可随时进行。

本品需与促卵泡激素 α 联合使用。

本品用于皮下注射,用药前即刻将冻干粉溶于所提供的溶剂中。

推荐的起始剂量为每天 75IU 促黄体激素  $\alpha$  (即 1 瓶本品) 联合使用 75—150IU 的 FSH。本品的治疗应根据患者超声检测卵泡的大小及测定的雌激素水平因人而异。

临床试验结果显示,本品可增加卵巢对促卵泡激素  $\alpha$  的敏感性。如需增加 FSH 剂量,建议在治疗 7-14 天后,且递增量在 37.5IU-75IU。建议在任一周期 中刺激时间最多为 5 周。

当达到满意的反应时,应在末次注射本品及促卵泡激素(FSH)24-48 小时后一次性注射重组人绒毛膜促性腺激素(rhCG)250µg 或 5,000IU-10,000IU hCG。建议患者在注射人绒毛膜促性腺激素(hCG)当日和次日进行性生活,或者,可基于医生的临床判定进行宫腔内人工授精(IUI)或使用其它医学辅助生殖技术。

由于缺乏具有促黄体的活性物质(LH/hCG),排卵后可能导致黄体的过早破坏,应考虑给予黄体相支持。

如果反应过度,应停止治疗,同时停用人绒毛膜促性腺激素(见**注意事项**)。 推荐在下一个周期以较低剂量重新开始治疗。

## 自我用药指导:

- 1. 洗手。保持手和使用的物品清洁是很重要的。
- **2. 准备好所有需要的物品**。准备一个干净的区域并摆好每样物品:一瓶药品、一瓶溶剂、两个酒精棉签、一个注射器、一枚用于溶解药品的大针头、一枚用于皮下注射的细针头及用于装尖锐器械废弃物的容器。
- 3. 抽取溶剂:除去溶剂小瓶的保护盖。将溶解用的针头 (大的针头)连接到注射器上,并把针栓拉到约为 1ml 的标记 处,抽一些空气到注射器中。然后将针头插入小瓶中,推动针栓 排出空气,将小瓶倒转,轻轻抽出所有的溶剂。



小心将注射器放在工作台表面,注意勿触到针头。

**4. 准备注射液:** 除去**装有本品冻干粉小瓶**的保护盖,拿起注射器并缓慢将溶剂注入冻干粉小瓶中。轻轻旋转未抽出注射器的小瓶,勿振摇。



粉末溶解后(通常是立即溶解),确认溶液是否澄清并不含 颗粒。将小瓶倒置,轻轻将溶液抽回注射器中。

可以将本品与促卵泡激素 α 混合使用来代替分别使用二者。本品冻干粉溶解后将溶液抽回注射器然后注入盛有促卵泡激素 α 冻干粉的小瓶中,药粉溶解后将溶液抽回注射器中,参照上述方法检查颗粒,若溶液不澄清则不得使用。



1ml 溶剂最多可溶解 3 支冻干粉。

- **5. 注射:** 将针头换成细孔针头并排出所有气泡。如注射器中有气泡,应手持注射器将针头朝上轻弹注射器,直到所有的气泡集中到顶部。轻轻推动针栓直到气泡排出。
- 6. 立即注射药液: 医生和护士会建议下列注射部位,如:腹部、大腿前。用酒精棉签擦拭选好的部位,捏紧并固定皮肤,以 45°到 90°的角度将针头快速刺入,按医生或护士教授的方法在皮肤下注射,勿直接注射到静脉中。注射所需时间由自己掌握,轻轻推动针栓待全部药液注入后,立即拔出针头并用酒精棉球转圈儿清洁局部皮肤。
- 7. **处置所有用过的物品**:一旦注射完成,立即将所有的针头和空的玻璃瓶弃至装尖锐器械废弃物的容器中。任何未用的溶液也必须丢弃。

## 使用、操作及处置的说明:

本品打开并溶解后应立即使用,且只能一次性使用。

冻干粉使用前应缓慢旋转以溶剂溶解。

溶解后的液体如果含有颗粒或不澄清,则不得使用。

本品与促卵泡激素 α 混合后可同时且一次性使用。在这种情况下,应先溶解本品,然后再用所得的溶液溶解促卵泡激素 α 冻干粉。

为避免注射体积过大,1 瓶本品可与 1-2 支(或瓶)促卵泡激素 α: 37.5IU,75IU 及 150IU 以 1ml 溶剂溶解。

任何剩余的药品或废弃物应依照当地的要求处置。

药瓶上标注的有效期后不得使用。

若有任何可见的瑕疵,如:药粉变色或药瓶破损,则不得使用。

#### 【不良反应】

## a) 总体描述

本品与促卵泡激素 α 联合应用以刺激卵泡发育。从这一意义上来说,难以 将不良反应归因于任何一种曾经应用过的产品。

据报道,在一项临床试验中,注射部位轻度及中度反应(瘀肿、疼痛、发

红、瘙痒及肿胀)发生率分别为7.4%及0.9%,无严重注射部位反应的报告。

使用本品治疗的患者,其卵巢过度刺激综合征的发生率低于 6%。无严重的卵巢过度刺激综合征的报告(见**注意事项**)。

罕有血栓栓塞、与人绝经期促性腺激素治疗相关的附件扭转(卵巢增大并 发症)及腹膜出血。尽管在本品使用中未观察到上述不良反应,但有发生的可 能。

可能发生异位妊娠,尤其是以前有输卵管疾病病史的妇女。

## b) 不良反应

使用以下定义来描述不良反应发生频率:

十分常见: ≥1/10

常见: ≥ 1/100 到< 1/10

偶见: ≥1/1,000 到<1/100

罕见: ≥ 1/10,000 到< 1/1,000

十分罕见: <1/10,000

发生率未知:根据已有的数据无法估计

在注射本品后可能发生以下不良反应:

免疫系统疾病

十分罕见: 轻度至重度的超敏反应,包括过敏反应和休克;

神经系统疾病

常见:头痛;

血管与淋巴管类疾病

十分罕见: 血栓栓塞, 通常与严重的 OHSS 有关;

胃肠系统疾病

常见:腹痛、腹部不适、恶心、呕吐、腹泻:

生殖系统和乳腺疾病

常见:轻度至中度的OHSS(包括相关的症状)、卵巢囊肿、乳房疼痛、盆腔痛;

全身性疾病和给药部位反应

常见:注射部位反应 (例如:注射部位疼痛、红斑、出血、肿胀和/或刺激)

#### 【禁忌】

本品禁用于以下患者:

- ◆ 对活性物质或任一辅料过敏者
- ◆ 下丘脑和垂体肿瘤

- ◆ 不明病因的或非多囊卵巢疾病引起的卵巢增大或囊肿
- ◆ 不明病因的生殖道出血
- ◆ 卵巢、子宫或乳腺的癌症

以下情况通常无法正常妊娠,应禁用本品:

- ◆ 原发性卵巢功能衰竭
- ◆ 生殖器官畸形所致的不孕
- ◆ 子宫肌瘤所致的不孕

## 【注意事项】

- 1. 运动员慎用
- 2. 开始治疗前,应对不孕的夫妇进行全面检查,以排除妊娠禁忌症。另外,对 甲状腺功能低下、肾上腺皮质功能不全、高催乳素血症和垂体或下丘脑肿瘤 的患者应进行评估,并给予相应的治疗。
- 3. 卟啉症

罹患卟啉症或者是有卟啉症家族史的患者,使用本品可能增加急性发作的 风险,当患者病情加重或者首次发病时,需要中止治疗。

- 4. 进行卵巢刺激的患者应考虑到可能出现雌激素的过度反应及多个卵泡发育, 卵巢过度刺激的危险性增加。
- 5. 卵巢过度刺激综合征(OHSS)

某种程度的卵巢增大是控制性卵巢刺激的预期结果,这种情况通常在患有多囊卵巢综合征的妇女中更容易发生,通常不需要治疗可自行恢复。

与单纯的卵巢增大不同,OHSS 根据临床表现不同,分为不同严重级别,临床表现包括卵巢显著增大、血清性激素升高及血管渗透性增加,后者可能导致体液在腹膜腔、胸膜腔,罕见的情况下甚至是心包腔中出现积聚。

轻度 OHSS 的临床表现包括腹痛、腹部不适及腹胀或者是卵巢增大;中度 OHSS 除上述症状外,还会出现恶心、呕吐、超声显示腹水或卵巢显著增大。

重度 OHSS 还包括卵巢严重增大、体重增加、呼吸困难或少尿,临床检查可能出现低血容量、血液浓缩、电解质失调、腹水、胸腔积液或急性肺窘迫的症状。在非常罕见的情况下,重度 OHSS 可能并发卵巢扭转或血栓栓塞事件,如肺栓塞、缺血性脑卒中或心肌梗死。

发展为 OHSS 的独立危险因素包括年轻、体形瘦小、多囊卵巢综合征、外源性促性腺激素剂量较高、血清雌二醇水平绝对值过高或升高过快和既往 OHSS 病史、以及 ART 周期中卵泡大量发育及大量获卵。

遵照推荐的本品和 FSH 的给药剂量和给药方案能够使卵巢过度刺激的风险降到最低,建议在刺激周期使用超声波监测和雌二醇检测,早期发现危险因素。

有证据显示 hCG 在触发 OHSS 中起关键作用。如妊娠,该症状更严重、

持续时间更长。因此,当出现卵巢过度刺激的迹象时,建议停止使用 hCG 并建议患者至少 4 天内避免同房或使用工具避孕。由于 OHSS 进展迅速(24 小时内)或者数天内就可能演变为严重的医学事件,患者在注射 hCG 后需要随访至少两周。

轻度或者中度的 OHSS 通常能自行缓解,如果发生重度 OHSS,建议停止促性腺激素治疗,如果疾病继续进展,患者应住院并给予适当的治疗。

#### 6. 卵巢扭转

己有应用其他促性腺激素治疗后发生卵巢扭转的报道。卵巢扭转可能与 其他危险因素相关,如 OHSS、妊娠、既往的腹部手术、卵巢扭转的病史、 既往的或现有的卵巢囊肿及多囊卵巢综合征。早期诊断和卵巢及时复位能 够降低由于血供减少导致的卵巢损害。

#### 7. 多胎妊娠

与自然妊娠相比,接受诱导排卵的患者多胎妊娠和分娩的发生率增高。多胎妊娠中多数是双胎。多胎妊娠,特别是高序多胎妊娠,会增加孕期和围产期不良结局的危险。

建议密切监测卵巢反应, 使高序多胎妊娠风险降到最低。

就接受辅助生殖技术的患者而言,多胎妊娠的风险主要与移植胚胎的数量、质量和患者的年龄相关。

#### 8. 妊娠丢失

就接受刺激卵泡发育以诱导排卵的患者而言,因早期或中期流产所致的妊娠丢失的发生率高于自然妊娠者。

#### 9. 异位妊娠

既往有输卵管疾病史的妇女,无论自然妊娠或经不孕治疗获得的妊娠,均 有发生异位妊娠的风险。与普通人群相比,接受辅助生殖技术治疗的患者, 其异位妊娠的发病率相对较高。

# 10. 先天畸形

应用辅助生殖技术后,先天畸形的发病率略高于自然受孕。可能是父母的因素(如母亲年龄、遗传学)、辅助生殖技术和多胎妊娠所致。

#### 11. 血栓栓塞事件

对于近期或目前患有血栓栓塞性疾病的妇女,或者具有通常公认的血栓栓塞性事件危险因素(如个人史或家族史、血栓形成倾向或严重肥胖(体重指数>30kg/m²))的妇女,采用促性腺激素治疗有病情恶化或罹患风险增高的可能。针对这些妇女给予促性腺激素时,需权衡利益和风险。但应注意,妊娠本身和OHSS也能增加血栓栓塞性事件的风险。

#### 12. 生殖系统肿瘤

既往有接受多种不孕治疗的妇女发生卵巢及其他生殖系统肿瘤(良性和恶性)的报道。目前尚未明确不孕妇女接受促性腺激素治疗是否会增加发生这些肿瘤的风险。

- 13. 临床试验中未见对本品高度敏感的报道。
- 14. 未对本品/FSH 人绝经期促性腺激素(hMG)进行过直接比较。数据表明,使用本品/FSH 的排卵率与使用 hMG 相似。

# 【孕妇及哺乳期妇女用药】

孕妇

妊娠期间不适用。

有限的妊娠暴露的数据中均未发现控制性卵巢刺激后,促性腺激素对妊娠、胚胎或胎儿发育、分娩或出生后发育的不良反应。在动物试验中未观察到本品的致畸作用,目前所得到的临床数据还不足以排除妊娠期间使用本品的致畸作用。

哺乳

哺乳期间不适用。

#### 【儿童用药】

儿童不适用。

## 【老年用药】

老年人群不适用,尚无老年人群使用本品的安全性和有效性资料。

## 【肝、肾功能不全者用药】

尚无肝肾功能不全患者使用本品的安全性、有效性和药代动力学的资料。

#### 【对驾驶或者操作机器能力的影响】

本品对患者驾驶和操作机器的能力无影响或者影响可忽略不计。

# 【药物相互作用】

未对本品进行药物相互作用研究。

除促卵泡激素  $\alpha$  外,本品不可与其他药物混合于同一针剂中注射应用。因已有研究表明,本品与促卵泡激素  $\alpha$  同时应用,既不会改变活性物质、稳定性及药代动力学,也不会影响活性物质的药效学特性。

除促卵泡激素 α,本品不得与其它药物混和。

#### 【药物过量】

尚不了解促黄体激素 α 过量的反应,然而,药物过量可能产生卵巢过度刺激综合征,详见"注意事项"。

在一项药代动力学研究中,12名健康女性志愿者接受了单次静脉给予高达 40000 IU 的剂量,未出现严重不良反应。

治疗

需要根据症状给予治疗。

#### 【临床药理】

#### 药效学

药物治疗学分类: 性激素和生殖系统调节剂,促性腺激素,ATC代码: G03GA07

## 作用机制

促黄体激素(LH)和促卵泡激素(FSH)是垂体前叶在 GnRH 的刺激下分泌的,二者在卵泡发育和排卵中作用互补。在卵泡膜细胞中,LH 刺激雄激素的分泌,这些雄激素转移到卵巢颗粒细胞中,被芳香化酶转化为 E2。在卵巢颗粒细胞中,FSH 刺激卵巢卵泡的发育,而 LH 参与卵泡发育、类固醇生成和成熟。

# 药效学特性

重组人促黄体激素给药所产生的主要效应是 E2 分泌呈剂量相关性增加, 从而增强 FSH 给药对卵泡生长的作用。

#### 临床有效性

在临床试验中,以中心实验室测定的内源性血清 LH 水平<1.2 IU/L 作为患者标准。在这些试验中,每个周期的排卵率为 70%至 75%。但应考虑到不同实验室的 LH 测定存在差异。

在一项针对内源性血清 LH 浓度低于 1.2 IU/L 的促性腺激素分泌不足性性腺功能减退女性患者的临床研究中,探究了重组人促黄体激素的适当剂量。每日 75 IU 的剂量(与 150 IU r-hFSH 联合用药)可产生充分的卵泡发育和雌激素生成。每日 25 IU 的剂量(与 150 IU r-hFSH 联合用药)未产生充分的卵泡发育。

#### 药代动力学

在垂体脱敏的女性志愿者中研究了促黄体激素  $\alpha$  (75 IU 至 40,000 IU) 的 PK。促黄体激素  $\alpha$  的 PK 特征与内源性 hLH 相似。

促卵泡激素  $\alpha$  与促黄体激素  $\alpha$  同时给药时不会发生 PK 相互作用。

#### 分布

静脉给药后,促黄体激素 α 迅速分布,初始半衰期约为 1 小时,并从体内消除,终末半衰期约为 9-11 小时。稳态分布容积范围为 5 至 14 L。

促黄体激素 α 的药代动力学曲线呈线性,以与剂量成正比的 AUC 来评价。

皮下给药后,绝对生物利用度为 56%,表观终末半衰期为 8-21 小时。已证实剂量不超过 450 IU 时皮下给药后的剂量相关性。乐芮单次和重复给药后促黄体激素  $\alpha$  的 PK 特征相似,促黄体激素  $\alpha$  的蓄积比极小。

# 消除

全身总清除率为 1.7 至 1.8 L/h,不足 5%的剂量经尿液排泄。

#### 国内药代动力学研究

国内选择 75-225IU 剂量在健康志愿者中进行药代动力学研究,分为 75、150、225IU 三个剂量组。此研究结果显示剂量低于 225IU 时血药浓度、时间曲线下面积与剂量没有相关性。经 3p97 计算软件拟合计算,血药浓度一时间曲线符合三室房室模型。药物在血清中的 125

## 遗传药理学

未对促黄体激素 α 进行药物遗传学相关研究。

#### 【临床试验】

#### 国外的临床试验

在国外共进行了五项临床对照研究,以评价促黄体激素  $\alpha$  的有效性和安全性。具体情况见表 1。

全部五项研究的主要疗效指标为达到适当的卵泡发育,主要用三个标准界定: (i) 卵泡大小, (ii) 排卵前血清雌二醇(E2) 水平及(iii) 黄体中期(P4) 水平。这三项标准与 21008 及 6253 研究的相同。8297 研究没有用第二项标准。每一项研究对卵泡发育的规定见表 1。

用卵泡大小做标准是因为排卵前卵泡的大小已被确认。E2 标准代表正常自然排卵周期的排卵前期 E2 水平的下限。P4 水平的标准是正常自然排卵周期黄体中期已被确认血清 P4 的下限。因此,如果符合全部三项标准,卵泡发育及排卵会与受孕一致。因 OHSS 风险而终止治疗及获得妊娠的患者被计入卵泡发育成功之列,无论其是否符合卵泡发育标准。

这五项对照研究的数据包括共计 170 例患者中的 271 个治疗周期及 107 例低 LH 患者(血清 LH < 1.2 IU/L)中的 152 个治疗周期。在这些研究中,计划生育的 154 例患者中有 48 例妊娠及 39 例临床妊娠。94 例计划生育的低 LH 患者中有 22 例妊娠及 15 例临床妊娠。在低 LH 亚群及计划怀孕的所有患者群体中按周期及按照患者计算的妊娠率及临床妊娠率在 75IU r-hLH 剂量组中最高。75IU r-hLH 治疗组按患者计算的临床妊娠率(28%)高于安慰剂组/0IU r-hLH 组(12.2%)且具有显著的统计学意义(P=0.04)。

## 国内的临床试验

国内分别在6个临床研究中心、共30例严重缺乏LH和FSH(低促性腺性性

腺功能减退)的妇女进行了一项多中心开放临床研究,验证每日皮下注射 75IU 的重组人促黄体激素  $\alpha$  对低促性腺性性腺功能减退症的刺激作用和使用的安全性。

主要疗效指标为达到适当的卵泡发育,主要用三个标准界定:

- (i) 至少有一个卵泡大于 17mm
- (ii) 注射 hCG 当天血清 E2 水平大于 109pg/mL
- (iii) 因为担心会发生卵巢过度刺激综合征而没有注射 hCG 的受试者和妊娠的受试者。

入组的 31 例患者在整个试验过程中,均接受了治疗剂量的药物并完成了整个治疗周期。在试验过程中未出现不良事件,且在血常规、血生化和尿常规等实验室检查结果中,均未出现异常变化。在符合方案集的 30 例病例中,23 例达到疗效指标,9 例达到临床妊娠,有效率为 76.7%,临床妊娠率为 30.0%。

表 1 国外临床研究概况

|       |                                 | 21008 研<br>究                                     | 6253 研究   | 6905 研究   | 7798 研究                                  | 8297 研究          |
|-------|---------------------------------|--|---|---|--|------------------|
| 研究设计  |                                 | III 期、前<br>瞻性、随<br>机、对照、<br>双盲、多<br>中心           | II/III 期、<br>开放、随<br>机、比较、<br>平行组、<br>多中心                   | II/III 期、<br>开放、随<br>机、比较、<br>平行组、<br>多中心                   | III 期、开<br>放、随机、<br>交叉、剂<br>量范围、<br>多中心  | III 期、开放、非比较、多中心 |
| 研究国家  |                                 | 美国、加<br>拿大、以<br>色列及澳<br>大利亚                      | 法国、以<br>色列、英<br>国及意大<br>利                                   | 美国  | 德国                                       | 西班牙              |
| 受试者数目 |                                 | 39   | 38  | 40  | 15                                       | 38               |
| 随机化   |                                 | 随机以<br>2: 1 的比<br>例给予<br>75IU r-<br>hLH 或安<br>慰剂 | 随机以<br>1: 1: 1<br>的比例给<br>予<br>0、25、75<br>或 225IU r-<br>hLH | 随机以<br>1: 1: 1<br>的比例给<br>予<br>0、25、75<br>或 225IU r-<br>hLH | 随机给予<br>75、150<br>或 225IU<br>的交叉设<br>计序列 | 未随机              |
| 主要指标  | 1. 卵泡<br>大小,<br>至少有<br>一个卵<br>泡 | ≥17mm  | ≥17mm   | ≥17mm   | ≥17mm                                    | ≥18mm            |

|                  | 2. 排卵<br>前血清<br>E2 水平 | ≥109pg/mL | ≥109pg/mL | ≥160pg/mL | ≥200pg/mL | 无         |
|------------------|-----------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
|                  | 3. 黄体<br>中期 P4<br>水平  | ≥7.9ng/mL | ≥7.9ng/mL | ≥10ng/mL  | ≥10ng/mL  | ≥9.5ng/mL |
| 75IU 组临床<br>妊娠率% |                       | 3.8       | 22.2      | 30.8      | 20        | 10.5      |
| 75IU 组总妊<br>娠率%  |                       | 7.7       | 22.2      | 30.8      | 20        | 13.2      |

## 【药理毒理】

## 毒理研究

#### 遗传毒性:

Ames 试验, V79 细胞 6-TG 位点突变 5 试验, 人淋巴细胞染色体畸变试验及小鼠骨髓微核试验结果均为阴性。

# 生殖毒性:

一般生殖毒性: 雌性大鼠交配前 14 天至妊娠第 7 天皮下注射本品 r-hLH 5、10、20IU/kg, 高剂量组出现早期吸收和胎仔体重降低。致畸敏感期试验: 妊娠大鼠或家兔皮下注射 r-hLH 5、10、20IU/kg, 高剂量组出现早期吸收, 中高剂量组胎仔出现头部骨化不完全。F1 代发育及交配未见异常。围产期毒性: 妊娠大鼠皮下注射 r-hLH 5、10、20IU/kg, 出生率、存活率剂量依赖性降低。中高剂量组 F1 代大鼠出现睾丸和卵巢较小,F1 代大鼠交配,胎仔出现多种异常。

#### 【贮藏】

于原包装中避光保存于 25℃以下。 置于儿童不能接触之处。

## 【包装】

I型玻璃瓶,橡胶塞密封。

本品有三种包装规格: 1、3、10瓶/盒(每盒中有相应数目的溶剂)。

## 【有效期】

36 个月

# 【执行标准】

JS20170101

## 【批准文号】

1瓶, 3瓶/盒: 国药准字 SJ20181004

10 瓶/盒: 国药准字 SJ20181005

#### 【上市许可持有人】

名称: Merck Europe B.V.

注册地址: Gustav Mahlerplein 102, 1082 MA Amsterdam, The Netherlands

邮政编码: 1082 MA

电话和传真号码: +31 (0) 207 235 230 (电话),+31 (0) 207 235 239 (传真)

网址: www.merckgroup.com

## 【生产企业】

企业名称: Merck Serono S.A., Succursale d'Aubonne

生产地址: Zone Industrielle de 1'Ouriettaz, 1170 Aubonne, Switzerland

邮政编码: 1170

电话和传真号码: +41 58 432 70 00 (电话), +41 58 432 70 20 (传真)

网址: www.merckgroup.com

# 【境内联系人】

名称: 默克雪兰诺有限公司

注册地址:北京市朝阳区将台路甲2号诺金中心写字楼25层

邮政编码: 100016

电话和传真号码: 010-59072688 (电话),010-59072699 (传真)

咨询电话: 4008108186

网址: www.merckgroup.com.cn