

核准日期：2009 年 07 月 22 日



修改日期：2020 年 12 月 01 日

## 复方黄黛片说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

本品含雄黄

### 【药品名称】

通用名称：复方黄黛片

汉语拼音：Fufang Huangdai Pian

【成份】 青黛、雄黄、太子参、丹参。

【性状】 本品为薄膜衣片，除去薄膜衣后，显灰绿色至褐绿色；味淡，微苦。

【功能主治】 清热解毒，益气生血。用于初治的急性早幼粒细胞白血病。

【规格】 每片重 0.27g

【用法用量】 口服。一次 3~5 片，一日 3 次，逐步加大剂量，到 10 天左右，达到 30 片/日，分 3 次服用，疗程最长不超过 60 天。

【不良反应】 用药期间，部分患者可发生恶心，呕吐，浮肿，腹痛，腹泻，肌肉疼痛，眼干口干，口腔黏膜水肿，皮肤溃疡，皮肤干燥、皮疹，乳房胀痛，色素沉着，头痛，胃痛，胸闷胸痛，出血，发热，肺部感染，肝功能损害，关节痛，血尿等现象。

【禁忌】 1、过敏体质及对本品过敏者禁用。2、妊娠及哺乳期患者禁用。

### 【注意事项】

1、本品用于急性早幼粒细胞白血病 (APL) 的诱导缓解治疗。本品尚未有复治的 APL、儿童等特殊人群、以及远期疗效的研究资料。

2、治疗期间如发生维甲酸综合症则按常规处理。

3、本品尚未有研究数据支持出凝血机能障碍者的应用。

4、肝肾功能异常者慎用。

5、注意监测血肿情况，如异常范围严重或有相关临床表现，则进行相应的处理。

### 【临床试验】

本品经国家食品药品监督管理局(批件号：2002ZL0098、2005L03766)批准于 2002 年 9 月~2004 年 9 月、2005 年 12 月~2007 年 5 月进行多中心、随机双盲、阳性药对照例临床试验。

II 期：试验组 61 例、脱落 12 例、剔除 5 例，对照组 59 例、脱落 15 例、剔除 5 例。

III 期：试验组 66 例、脱落 4 例、剔除 2 例，对照组 58 例、脱落 9 例、剔除 5 例。

受试标准：骨髓中以颗粒增多的异常早幼粒细胞增生为主，>30% (非红系细胞)，其胞核大小不一，胞浆中有大小不等的颗粒；过氧化酶染色强阳性或阳性；染色体 t(15; 17) 或 PML/RARa 阳性；初治者，年龄 18—65 岁，男女均可；血清肌酐 $\leq 133 \mu\text{mol/L}$ 、肾功能无严重损害；血清总胆红素、GOT、GPT 不高于正常值上限 2 倍。

观察指标：血常规、骨髓象、临床症状、体征等。

给药方案：复方黄黛片，口服，一次 3-5 片，一日 3 次，逐步加大剂量，到 10 天左右，达到 30 片 / 日，分 3 次服用；维 A 酸片口服，一次 1 片，一日 3 次，同时仿复方黄黛片的服用方式加服安慰剂。两组达到完全缓解后停药，疗程最长不超过 60 天。治疗时间超过 45 天者统计疗效。对于完全缓解的受试者 (CR) 继续接受巩固治疗，即将复方黄黛片、维 A 酸片及常规化疗 (① DA 方案：柔红霉素 (DNR) 20-30mg/m<sup>2</sup>ivdrip / dl-3 阿糖胞苷 (Ara-C) 100mg/m<sup>2</sup>ivdrip/dl-5 ② MA 方案：米托蒽醌 (MTZ) 5-8mg/m<sup>2</sup>ivdrip / dl-3 阿糖胞苷 (Ara-C) 100mg / m<sup>2</sup>ivdrip / dl-5 ③ HA 方案：高三尖杉酯碱

(HHT) 2mg/m<sup>2</sup>ivdrip/dl-5 阿糖胞苷(Ara-C) 100mg/m<sup>2</sup>ivdrip/dl-5) 交替进行, 24 个月后停药观察(注: 本次研究不包括长期疗效试验观察)。

合并用药: 治疗前或治疗期间出现 DIC 者, 可给予肝素和抗纤溶药。治疗前或治疗期间 WBC $\geq$ 20 $\times$ 10<sup>9</sup>/L 的患者, 可加用羟基脲(1-3g/d) 或阿糖胞苷(100-150mg/d) 治疗, 也可采用白细胞单采分离术; 当 WBC $\leq$ 10 $\times$ 10<sup>9</sup>/L, 停用羟基脲。如发生维甲酸综合征按常规处理。有中枢系统白血病可鞘注 MTX 和 Ara-c。试验期间禁用其它对 M3 有效的抗肿瘤药物、放射治疗、免疫制剂和细胞因子。当发生出血, 符合输血标准时, 可以输成分血等。

疗效标准(参照 1987 年苏州全国白血病化学治疗讨论会标准): 完全缓解(CR): 临床无白血病细胞浸润所致的症状、体征, 生活正常或接近正常。血象: Hb $\geq$ 100g/L(男) 或 $\geq$ 90g/L(女), 中性粒细胞绝对值 $\geq$ 1.5 $\times$ 10<sup>9</sup>/L, 血小板 $\geq$ 100 $\times$ 10<sup>9</sup>/L, 外周血分类无白血病细胞。骨髓象: 原粒+早幼粒 $\leq$ 5%, 红细胞及巨核细胞正常。部分缓解(PR): 骨髓中原粒+早幼粒 $>$ 5% 而 $\leq$ 20% 或临床、血象中有一项未过到完全缓解标准。

实验结果: II 期: 试验组完全缓解率 75.6% (59 / 78); 对照组完全缓解率 70.9% (56 / 79)。

III 期: 试验组完全缓解率 92.9% (65 / 66); 对照组完全缓解率 82.1% (55 / 58)。

血肿情况: 治疗后, 试验组的浓度高于对照组。

安全性研究(不良事件): II 期: 试验组发生率 39.7% (31 / 78); 对照组为 32.9% (26 / 79)。试验组依次发生(率)为生恶心、呕吐、浮肿、腹痛、腹痛腹泻、肝功能异常、肌肉疼痛、眼干口干、口腔黏膜水肿、皮肤干燥、皮肤溃疡、皮疹、乳房胀痛、色素沉着、头痛、胃痛、膝关节疼痛、胸闷胸痛。

III 期: 试验组发生率 69.4% (50 / 78); 对照组 51.4% (37 / 72)。事件均涉及出血、恶心、发热、肺部感染、浮肿、腹痛、腹泻、肝功能损害、关节痛、口干/眼干, 呕吐、皮疹、头痛、胸闷、血尿等。

【药理毒理】 毒理研究表明, 大鼠灌胃给予复方黄黛粉 7.43、3.72、1.24g / kg 连续 6 个月, 高、中剂量组雄性动物体重增长缓慢, 高、中剂量组的 ALT 升高且肝脏出现脂肪变性和空泡化, 提示本品可抑制雄性大鼠体重增长, 有一定的肝毒性; 杂种犬口服给予复方黄黛粉 1.93、0.64、0.21g/kg 连续 6 个月, 高、中剂量出现明显的呕吐、流涎、食欲减退、粪便异常等反应, 且体重增长缓慢, 高剂量组 Hb 含量降低, 高、中剂量组 WBC 升高, 高剂量组部分犬 ALT 活性升高, 组织病理学检查显示高、中剂量组犬肠道杯状上皮细胞增生和粘膜淋巴滤泡增生肥大, 肝细胞轻度变性 & 轻度疏松变性, 严重者有点状坏死, 提示本品可抑制犬的体重增长, 有一定的胃肠道毒性和肝毒性。恢复期结果提示, 停药后 30 天各异常指标基本恢复正常。

【贮藏】 密封, 置阴凉(不超过 20 $^{\circ}$ C)干燥处。

【包装】 塑料瓶包装, 每瓶装 100 片。

【有效期】 24 个月。

【执行标准】 国家食品药品监督管理局标准 YBZ13122009

【批准文号】 国药准字 Z20090788

【上市许可持有人】

企业名称: 天长亿帆制药有限公司

注册地址: 安徽省天长市铜城镇安乐工业园区

【生产企业】

企业名称: 天长亿帆制药有限公司

生产地址: 安徽省天长市铜城镇安乐工业园区

邮编: 239317

电话号码: 0550-7308795 0551-65836389

传真: 0550-7032468