

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Ligosan Slow Release
 14 % (w/w) Doxycyclin
 Gel zur periodontalen Anwendung

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Zylinderkartusche zur einmaligen Anwendung enthält 260 mg Ligosan Slow Release.

Wirkstoff:

1 g Ligosan Slow Release enthält 140,0 mg Doxycyclin entsprechend 161,5 mg Doxycyclinhydrochlorid.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Gel zur periodontalen Anwendung in Zahnfleischtaschen (subgingival).

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung der chronischen und aggressiven Parodontitis bei Erwachsenen mit einer Taschentiefe von ≥ 5 mm als Unterstützung der konventionellen nicht-chirurgischen Parodontitis-Therapie.

4.2 Dosierung,

Art und Dauer der Anwendung

1 g Ligosan Slow Release enthält 14 % (w/w) Doxycyclin. Die Dosierung von Ligosan Slow Release ist von der Größe, Form und Tiefe der Zahnfleischtaschen abhängig. Detaillierte Informationen zur Anwendung von Ligosan Slow Release sind unter 6.6 „Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise für die Handhabung“ wiedergegeben. Wird bei Recall-Untersuchungen ein Rezidiv festgestellt, kann die Behandlung erforderlichenfalls wiederholt werden.

4.3 Gegenanzeigen

Ligosan Slow Release ist kontraindiziert:

- Bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Doxycyclin, andere Tetracyclin-Antibiotika oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Bei Patienten, die systemische Antibiotika vor oder während der Parodontaltherapie erhalten
- Während der Odontogenese (während der Frühkindheit und während der Kindheit bis zum Alter von 12 Jahren).
- Während der Schwangerschaft.
- Bei Patienten mit erhöhtem Risiko einer akuten Porphyrie.
- Bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Behandlung mit Tetracyclin-Antibiotika ist bekanntermaßen möglicherweise mit erhöhter Lichtempfindlichkeit verbunden und kann nach Lichtexposition der Patienten zu Überempfindlichkeitsreaktionen führen. Die Behandlung sollte daher in jedem Falle abgebrochen werden, sofern sichtbare Hautreaktionen wie beispielsweise Hautrötungen auftreten.

Vorsichtsmaßnahmen

Tetracyclin-Antibiotika wie Doxycyclin sollten mit Vorsicht angewendet werden bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen und bei Patienten, die mit hepatotoxischen Arzneimitteln behandelt werden.

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen ist eine Kumulation der Tetracyclin-Antibiotika möglich, die zu einer Hepatotoxizität führen kann. Das Auftreten derartiger Effekte nach einer Behandlung mit Ligosan Slow Release ist jedoch unwahrscheinlich, da die nach Behandlung mit Ligosan Slow Release ermittelten Doxycyclin-Plasmakonzentrationen außerordentlich gering waren.

Bei Patienten, in deren Anamnese eine Candida-Infektion aufgetreten ist, kann die Behandlung mit Doxycyclin zu einem erhöhten Risiko für orale Candida-Infektionen führen.

Wie bei anderen Antibiotika, kann die Anwendung von Ligosan Slow Release zu einer verstärkten Resistenz von Mikroorganismen (inklusive Pilze) gegenüber Tetracyclinen führen.

Tetracyclin-Antibiotika können zu einer reduzierten Aktivität des Plasmaprothrombins führen. Daher kann bei gleichzeitig mit Antikoagulantien behandelten Patienten eine Dosisreduktion des Antikoagulans erforderlich sein. Obwohl dieser Effekt bei der Anwendung von Ligosan Slow Release aufgrund der nur geringen Doxycyclin-Plasmakonzentrationen für unwahrscheinlich gehalten wird, sollten diese Patienten mit besonderer Vorsicht behandelt werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Da bakteriostatische Wirkstoffe mit dem bakteriziden Effekt von Betalactam-Antibiotika interagieren können, wird die gleichzeitige Anwendung von Doxycyclin bei mit Betalactam-Antibiotika behandelten Patienten nicht empfohlen.

Die gleichzeitige Anwendung von Tetracyclinen und einer Methoxyfluran-Narkose kann zu Nierenversagen mit fatalem Ausgang führen.

Doxycyclin kann die toxischen Effekte von Ciclosporin A verstärken.

Die systemische Doxycyclin-Belastung ist nach einer Behandlung mit Ligosan Slow Release sehr gering. Unter Berücksichtigung der geringen Doxycyclin-Plasmakonzentrationen nach Anwendung von Ligosan Slow Release ist das Auftreten der oben aufgeführten systemischen Wechselwirkungen unwahrscheinlich.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Die Anwendung von Doxycyclin während der Schwangerschaft ist kontraindiziert.

Tierversuche haben gezeigt, dass Tetracycline die Plazentabarriere überwinden und im fetalen Gewebe nachgewiesen werden können. Dies kann zu Entwicklungsanomalien führen, die sich oft in Form einer verzögerten Knochenbildung manifestieren.

Bei während der frühen Trächtigkeit mit Tetracyclinen behandelten Tieren wurden Anzeichen einer Embryotoxizität beobachtet.

Die Anwendung von Tetracyclinen während der Zahnentwicklung kann zu bleibender Verfärbung der Zähne und zu Schmelzdefekten führen.

Da Tetracycline in die Muttermilch übergehen, wird die Anwendung bei stillenden Frauen nicht empfohlen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Die Anwendung von Ligosan Slow Release hat keine Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$)

Nicht bekannt (Häufigkeit aufgrund der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Nach der Behandlung mit Ligosan Slow Release waren die Häufigkeit und die Ausprägung von Nebenwirkungen vergleichbar den Nebenwirkungen, wie sie nach der konventionellen Parodontitisbehandlung beobachtet wurden.

Gelegentlich auftretende Nebenwirkungen, die aus mit Ligosan Slow Release durchgeführten klinischen Untersuchungen berichtet wurden, sind:

eine Schwellung der Gingiva (Parodontalabszess) und ein „kaugummiartiger“ Geschmack bei dem Austritt von Gel aus der Zahnfleischtasche.

Da die Anwendung von Ligosan Slow Release nachweislich nur zu sehr geringen Doxycyclin-Plasmakonzentrationen führt, ist das Auftreten systemischer Nebenwirkungen sehr unwahrscheinlich.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Überempfindlichkeitsreaktionen

Urticaria, angioneurotisches Ödem, Anaphylaxie, anaphylaktische Purpura

Innerhalb der Gruppe der Tetracyclin-Antibiotika besteht eine komplette Kreuzallergie.

Sonstige Nebenwirkungen:

Zahnentwicklung:

Bei Verabreichung von Doxycyclin an Kinder während der Zahnentwicklung ist in seltenen Fällen eine irreversible Zahnverfärbung und Zahnschmelzschädigung beobachtet worden.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung

dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de>, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Eine akute Überdosierung ist nicht zu erwarten. Falls Ligosan Slow Release überdosiert wurde, sollte das Produkt aus der Zahnfleischtasche entfernt werden.

Die akute Toxizität von Doxycyclin ist selbst nach oraler Aufnahme eines vielfachen der normalerweise in der systemischen Behandlung angewendeten Dosis gering. Im Fall einer akzidentellen Überdosierung kann die gastrointestinale Resorption durch Gabe von Antazida oder Magnesium oder Calcium enthaltenden Salzen verhindert werden, was auf einer Bildung nicht resorbierbarer Chelat-Komplexe basiert. Sofern notwendig, sollten allgemeine unterstützende Maßnahmen ergriffen werden. Doxycyclin ist nicht dialysierbar.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiinfektiva und Antiseptika zur oralen Lokalbehandlung, Doxycyclin
ATC-Code: A01AB22

Doxycyclin ist ein halbsynthetisches Breitenspektrum-Tetracyclin-Antibiotikum. Die bakteriostatische Wirkung von Doxycyclin basiert auf der Hemmung der ribosomalen Proteinsynthese.

Klinische Studien haben gezeigt, dass eine einmalige Anwendung von Ligosan Slow Release bei Patienten mit Parodontalerkrankungen die Keimzahlen von *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* und *Treponea denticola* in der subgingivalen Plaque reduziert.

Resistenzmechanismen

Eine Resistenz gegenüber Doxycyclin kann auf folgenden Mechanismen beruhen:

- Zumeist beruht die Resistenz auf dem Vorhandensein von Effluxpumpen, die Tetracycline aktiv aus der Zelle transportieren.
- Als weiterer Mechanismus sind ribosomale Schutzproteine beschrieben, die eine Bindung von Doxycyclin an das Ribosom verhindern.
- Ein selten vorkommender Mechanismus ist die enzymatische Inaktivierung von Doxycyclin.

Es besteht eine weitgehende Kreuzresistenz von Doxycyclin mit anderen Tetracyclinen. Tetracyclin-intermediäre/-resistente Stämme können empfindlich gegenüber Doxycyclin sein.

Für parodontalpathogene Keime wurden in-vitro MIC₉₀-Werte für Doxycyclin berichtet, die zwischen 1–6 µg/ml liegen. Der höchste berichtete in-vitro MIC₉₀-Wert liegt bei 32 µg/ml. In-vivo sind die Doxycyclin-Konzentrationen zu Beginn ungefähr 60 mal höher als der höchste berichtete MIC₉₀-Wert; 8 Tage nach der Behandlung liegen die Werte immer noch um das 4-fache über diesen Werten.

MIC₉₀-Werte für parodontalpathogene Keime:

<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i>	MIC ₉₀ 6 µg/ml
<i>Tannerella forsythia</i>	MIC ₉₀ < 6 µg/ml
<i>Campylobacter rectus</i>	MIC ₉₀ 1 µg/ml
<i>Eikenella corrodens</i>	MIC ₉₀ 6 µg/ml
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	MIC ₉₀ 2 µg/ml
<i>Porphyromonas gingivalis</i>	MIC ₉₀ 1 µg/ml
<i>Prevotella intermedia</i>	MIC ₉₀ 3 µg/ml

Der hauptsächliche therapeutische Effekt einer Behandlung der Parodontitis mit Doxycyclin basiert auf dem antibakteriellen Effekt. Allerdings verfügt Doxycyclin über weitere Effekte, die möglicherweise zur Verbesserung der klinischen Situation beitragen. In diesem Zusammenhang sind der Kollagenase-inhibierende Effekt, der bei Granulozyten-Kollagenasen wohl am stärksten ausgeprägt ist, die antiinflammatorische Wirkung und die Inhibierung der Knochenresorption von Bedeutung. Diese Effekte haben vermutlich einen günstigen Einfluss auf den Verlauf der Parodontalerkrankung.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Doxycyclin-Konzentrationen in der Sulkusflüssigkeit, im Speichel und im Serum wurden nach der Anwendung von Ligosan Slow Release an 20 Patienten untersucht.

Die Ergebnisse dieser Untersuchungen können wie folgt zusammengefasst werden: Innerhalb der ersten 5 Stunden nach der Anwendung sind die Konzentrationen von Doxycyclin in der Sulkusflüssigkeit (Maximalwert nach 15 Minuten: 19,97 ± 5,58 mg/ml) und im Speichel (Maximum nach 15 Minuten: 17,8 ± 2,84 mg/ml) gleich. Die Konzentration von Doxycyclin im Speichel ist anschließend geringer (28,90 ± 19,44 µg/ml nach 3 Tagen) verglichen mit der Konzentration in der Sulkusflüssigkeit (577,1 ± 127,34 µg/ml nach 3 Tagen).

Nach subgingivaler Anwendung von Ligosan Slow Release lagen die durchschnittlichen Doxycyclin-Konzentrationen in der Sulkusflüssigkeit oberhalb von 16 µg/ml, wobei diese Konzentration für mindestens 12 Tage aufrecht erhalten wurde.

Mit Ausnahme eines Patienten lagen die Doxycyclin-Serumwerte unterhalb der Nachweiskonzentration (50 ng/ml).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die akute Toxizität von Doxycyclin ist gering, insbesondere unter Berücksichtigung der Art der Anwendung und der verabreichten Dosis. Aus den vorhandenen Daten kann geschlossen werden, dass die akute Toxizität von Doxycyclin sehr gering ist. Untersuchungen zur chronischen Toxizität von Doxycyclin, die an verschiedenen Spezies (Affen, Ratten, Hunden und Hamstern) für einen Zeitraum von bis zu 1 Jahr durchgeführt wurden, ließen keine signifikanten pathologischen Veränderungen erkennen. Bei sehr hohen Dosen traten gastrointestinale Störungen auf.

Eine 18-Monatsstudie an Ratten ließ keinen Hinweis auf ein tumorigenes Potential von Doxycyclin erkennen.

Teratogenitätsuntersuchungen, die an verschiedenen Spezies (Ratten, Mäusen, Affen, Kaninchen) durchgeführt wurden, führten nicht zu kongenitalen Missbildungen. Bei den Feten wurden Verfärbungen der Zähne, Defekte des Zahnschmelzes und eine verzögerte Knochenentwicklung vom 4. Monat an beobachtet.

Doxycyclin und der Hilfsstoff Polyethylenglykol-DL-laktid/glycolid-Kopolymer (dieser nur teilweise) werden schrittweise aus dem Gel eluiert, während die anderen Hilfsstoffe durch Glykolyse abgebaut werden, wobei als Endprodukte Substanzen mit etablierter Unbedenklichkeit entstehen, wie beispielsweise Ethylenglykol, Glykolsäure und Milchsäure.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Polyglykolsäure,
Poly[poly(oxyethylen)-co-DL-milchsäure/glykolsäure] (hochviskos),
Poly[poly(oxyethylen)-co-DL-milchsäure/glykolsäure] (niedrigviskos).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

- des Fertigarzneimittels im unversehrten Laminatbeutel:
3 Jahre
- des Fertigarzneimittels nach Anbruch des Laminatbeutels:
Nach Anbruch sind etwaige Reste zu verwerfen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Die Zylinderkartusche im ungeöffneten Laminatbeutel im Kühlschrank lagern (2–8 °C).

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Jede Packung enthält 1, 2, 4, 8, 10 oder 16 Zylinderkartusche(n) mit jeweils 260 mg Ligosan Slow Release, verpackt in jeweils einem Laminatbeutel.

Wenn der Laminatbeutel beschädigt ist, darf Ligosan Slow Release nicht verwendet werden.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise für die Handhabung

Ligosan Slow Release soll ausschließlich durch Gebrauch der Zylinderkartusche mit Ligosan Slow Release in Verbindung mit der Kartuschenpistole angewendet werden.

- Entnehmen Sie den Laminatbeutel 20 Minuten vor Beginn der Behandlung aus dem Kühlschrank.
- Öffnen Sie den versiegelten Laminatbeutel und entnehmen Sie die Zylinderkartusche mit dem Ligosan Slow Release.
- Setzen Sie die Zylinderkartusche in die Kartuschenpistole ein und entfernen Sie die Verschlusskappe von der Öffnung der Spritzdüse.

- d. Betätigen Sie den Handgriff der Kartuschenpistole bis Ligosan Slow Release aus der Spritzdüse austritt.
- e. Das Produkt ist nun zur Anwendung bereit.
- f. Reinigen und trocknen Sie die Zahnfleischtasche wie üblich.
- g. Führen Sie die Spritzdüsen Spitze vorsichtig in die Zahnfleischtasche ein. Platzieren Sie die Spritzdüsen Spitze an die Basis der Zahnfleischtasche und bedienen Sie den Handgriff der Kartuschenpistole, um das Gel auszubringen. Ziehen Sie nun unter kontinuierlicher Ausbringung weiteren Gels die Spritzdüsen Spitze langsam aus der Zahnfleischtasche heraus.

Die Anwendung sollte fortgeführt werden, bis überschüssiges Gel am Zahnfleischsaum auftritt, was eine vollständige Füllung der gesamten Tasche mit dem Gel anzeigt. Überschüssiges Gel kann mit einer Papierspitze oder einem feuchten Wattepellet entfernt werden.

Jegliche mechanische Zahnreinigung mit Ausnahme des Bürstens der okklusalen Region der Zähne und der Zunge sollte in der mit Ligosan Slow Release behandelten Region für die ersten 7 Tage nach der Behandlung unterbleiben.

7. Inhaber der Zulassung

Heraeus Kulzer GmbH
 Grüner Weg 11
 63450 Hanau

8. Zulassungsnummer

53876.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/ Verlängerung der Zulassung

05.01.2004/24.08.2009

10. Stand der Information

Juli 2013

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Dieses Arzneimittel enthält einen Stoff, dessen Wirkung in der medizinischen Wissenschaft noch nicht allgemein bekannt ist.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin