

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ligosan, 140 mg/g, żel okołożębowy

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 g żelu okołożębowego zawiera 140 mg doksywyliny (w postaci doksywyliny hykanu).
1 napełniony cylindryczny wkład wypełniony 260 mg żelu okołożębowego zawiera 36,40 mg doksywyliny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Żel okołożębowy
Nieprzezroczysty, żółty żel.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Lek jest przeznaczony do leczenia przewlekłego i agresywnego zapalenia przyzębia, gdy kieszonka przyzębna ma głębokość ≥ 5 mm; lek jest wskazany do stosowania u dorosłych jako metoda uzupełniająca konwencjonalne leczenie niechirurgiczne zapalenia przyzębia.

Należy uwzględnić oficjalne wytyczne dotyczące prawidłowego stosowania preparatów przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Stosowana dawka produktu leczniczego Ligosan różni się w zależności od wielkości, kształtu oraz głębokości kieszonek przyzębnych.

Dzieci i młodzież

Ligosan jest przeciwwskazany do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat (patrz punkt 4.3).

Sposób podawania

Produkt leczniczy do stosowania okołożębowego.

Ligosan powinien być aplikowany przez stomatologów do kieszonek przyzębnych, za pomocą określonego urządzenia (zastosowanie okołożębowe).

Aplikację żelu należy kontynuować do momentu pojawienia się nadmiaru żelu na linii dziąsłowej, co oznacza, że kieszonka została całkowicie wypełniona żelem. Nadmiar żelu można usunąć przy użyciu zmoczonego wacika dentystycznego lub sączka papierowego.

Przez okres 7 dni od aplikacji należy unikać mechanicznego czyszczenia zębów leczonych żelem Ligosan, z wyjątkiem szczotkowania powierzchni żujących zębów (powierzchnia okluzyjna) i języka.

Szczegółowe informacje na temat obchodzenia się z produktem leczniczym Ligosan, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Produktu Ligosan nie należy stosować:

- u pacjentów z nadwrażliwością na substancję czynną, inne antybiotyki tetracyklinowe lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1,
- u pacjentów leczonych antybiotykami systemowymi niedługo przed rozpoczęciem lub w czasie leczenia zapalenia przyzębia,
- w czasie ciąży i karmienia piersią,
- u dzieci i młodzieży,
- u pacjentów w grupie podwyższonego ryzyka zachorowania na ostrą porfirię.
- u pacjentów z ostrą niewydolnością wątroby.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Leczenie antybiotykami tetracyklinowymi może wywołać nadwrażliwość na światło oraz spowodować reakcje nadwrażliwości po ekspozycji na światło słoneczne. W przypadku widocznych zmian skórnych, np. zaczerwienienia skóry, należy przerwać leczenie.

Środki ostrożności

Antybiotyki tetracyklinowe takie jak doksycyklina należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z niewydolnością wątroby oraz pacjentów leczonych hepatotoksycznymi substancjami czynnymi.

U pacjentów z niewydolnością nerek może dojść do kumulacji antybiotyków tetracyklinowych, co może doprowadzić do hepatotoksyczności. Jest mało prawdopodobne, by takie objawy wystąpiły po zastosowaniu produktu Ligosan, ponieważ stężenie doksycykliny w osoczu po leczeniu produktem Ligosan było bardzo małe.

U pacjentów z przebytymi infekcjami drożdżakowymi (kandydoza) leczenie doksycykliną może zwiększyć ryzyko wystąpienia kandydozy jamy ustnej. Podobnie jak w przypadku innych antybiotyków, stosowanie produktu leczniczego Ligosan może doprowadzić do podwyższenia oporności mikroorganizmów (włącznie z grzybami) na tetracykliny.

Antybiotyki tetracyklinowe mogą obniżać aktywność protrombiny osocza. W związku z tym u pacjentów leczonych jednocześnie lekami przeciwzakrzepowymi konieczne może być zmniejszenie ich dawki. Pomimo iż wystąpienie takich objawów jest mało prawdopodobne podczas stosowania produktu leczniczego Ligosan ze względu na małe stężenie doksycykliny w osoczu, należy jednak zachować szczególną ostrożność w przypadku leczenia tych pacjentów.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie zaleca się jednoczesnego podawania doksycykliny pacjentom leczonym antybiotykami beta-laktamowymi, ponieważ bakteriostatyczne substancje czynne mogą wpływać na działanie bakteriobójcze antybiotyków beta-laktamowych.

Jednoczesne stosowanie antybiotyków tetracyklinowych oraz znieczulenia z zastosowaniem metoksyfluranu może spowodować niewydolność nerek prowadzącą do śmierci.

Doksycyklina może nasilić toksyczne działanie cyklosporyny A.

Narażenie ogólnoustrojowe na doksycyklinę po zastosowaniu produktu leczniczego Ligosan jest bardzo małe. Wystąpienie powyższych interakcji jest mało prawdopodobne, zważywszy na małe stężenie doksycykliny w osoczu po zastosowaniu produktu leczniczego Ligosan.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych lub istnieją niepełne dane (wyniki stosowania leku u mniej niż 300 kobiet w ciąży) dotyczące stosowania produktu leczniczego Ligosan w czasie ciąży.

Badania na zwierzętach wykazały, iż tetracykliny przechodzą przez barierę łożyska i są wykrywalne w tkankach płodu. Może to prowadzić do toksycznego wpływu na rozwijający się płód, co często objawia się w postaci opóźnionej osteogenezy.

U zwierząt leczonych doksycykliną we wczesnym okresie ciąży zaobserwowano działanie embriotoksyczne.

Stosowanie tetracyklin w czasie odontogenezy może powodować trwałe przebarwienie zębów i uszkodzenie szkliwa zębów (patrz punkt 5.3).

W ramach zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania produktu leczniczego Ligosan w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Doksycyklina przenika do mleka ludzkiego. Podawanie produktu leczniczego Ligosan w okresie karmienia piersią jest przeciwwskazane, gdyż nie można wykluczyć ryzyka dla karmionego piersią dziecka.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu doksycykliny na płodność mężczyzn i kobiet.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ligosan nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Częstość występowania działań niepożądanych określono następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Działania niepożądane zgłaszane podczas badania klinicznego

Niezbyt często: obrzęk dziąseł oraz posmak jak po gumie do żucia.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Częstość nieznana: reakcje nadwrażliwości (pokrzywka z powstającymi pęcherzami (urticaria, obrzęk naczynioruchowy, anafilaksja, plamica alergiczna).

W grupie antybiotyków tetracyklinowych występuje całkowita oporność krzyżowa.

Działania niepożądane zgłaszane dla doksycykliny podawanej doustnie nie zostały wymienione w tej Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem

Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa

tel.: + 48 22 49 21 301

faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie ma ryzyka ostrego przedawkowania. W razie przyjęcia zbyt dużej dawki produktu leczniczego Ligosan należy usunąć żel z kieszonki przyzębnej.

Toksyczność ostra doksycykliny jest mała nawet po przyjęciu doustnym wielokrotności dawki zalecanej do podawania ogólnoustrojowego. W razie przypadkowego przedawkowania, podanie leków zobojętniających kwas żołądkowy lub soli magnezu albo wapnia, dzięki którym powstaną niewchłanialne kompleksy chelatowe, zapobiegnie wchłanianiu z przewodu pokarmowego. Jeżeli okaże się to konieczne, należy podjąć dalsze leczenie objawowe i podtrzymujące. Doksycykliny nie można usunąć z krwioobiegu za pomocą dializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w zakażeniach i odkazające do stosowania miejscowego w jamie ustnej,
Kod ATC: A01AB22

Doksycyklina jest półsyntetycznym antybiotykiem tetracyklinowym o szerokim zakresie działania. Bakteriostatyczny mechanizm działania leku polega na zahamowaniu syntezy białka na poziomie rybosomu.

W randomizowanym, wielośrodowym badaniu z zastosowaniem podwójnie ślepej próby zgodnie z modelem *split-mouth* dorośli pacjenci z nieleczoną oraz nawracającą chorobą przyzębia w stanie od umiarkowanego do ciężkiego zostali zbadani w okresie 3 i 6 miesięcy od dnia pojedynczego leczenia w formie skalingu i wygładzania korzeni (SRP) przy użyciu żelu zawierającego doksycyklinę (grupa doksycykliny), skalingu i wygładzania korzeni przy użyciu żelu zawierającego placebo (grupa żelu placebo) oraz tylko skalingu/wygładzania korzeni (grupa kontrolna lub odniesienia). Do 3 badanych zębów przypisano trzy różne losowo wybrane metody leczenia. Głównym parametrem określającym działanie lecznicze był pomiar względnego poziomu przyczepu łącznotkankowego w klasyfikacji pionowej (RAL-V) pomiędzy grupą kontrolną a grupą doksycykliny. Pomiędzy grupą doksycykliny a grupą kontrolną odnotowano różnicę wartości RAL-V wynoszącą dodatkowe 0,5 mm, co uznano za znaczące klinicznie. Parametry pomiaru głębokości kieszonki przyzębnej oraz parametry mikrobiologiczne stanowiły drugorzędowe punkty końcowe.

Wyniki leczenia (populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem - ITT)

Grupy leczenia	Pomiar względnego poziomu przyczepu łącznotkankowego w klasyfikacji pionowej (RAL-V) w mm		Zmniejszenie głębokości kieszonki przyzębnej w mm	
	3 mies. (n=110)	6 mies.(n=108)	3 mies. (n=110)	6 mies. (n=108)
SRP+żel zawierający doksycyklinę	2,0 ± 1,6	2,0 ± 1,7	-2,9 ± 1,3	-3,1 ± 1,2
SRP+żel zawierający placebo	1,7 ± 1,9	1,6 ± 2,2	-2,6 ± 1,5	-2,7 ± 1,6
SRP kontrolna	1,8 ± 1,7	1,6 ± 1,9	-2,5 ± 1,6	-2,4 ± 1,4
	Ocena statystyczna (analiza wariancji dla analiz powtarzalnych wg Huynha & Feldta)			
SRP vs. SRP+ żel zawierający doksycyklinę	p = 0,21	p = 0,027	p = 0,006	p = 0,0001

Placebo vs. SRP+ żel zawierający doksycyklinę	p = 0,15	p = 0,038	p = 0,085	p = 0,0066
n = liczba uczestników SRP = skaling/wygładzanie korzeni				

Kluczowe badanie kliniczne wykazało, że jednorazowe podanie produktu leczniczego Ligosan pacjentom z chorobami przyzębia zmniejszyło liczbę bakterii z gatunków *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* oraz *Treponema denticola* w płycie poddziąsłowej.

Liczba bakterii zmniejszyła się we wszystkich badanych grupach pomiędzy punktem wyjściowym a 3 miesiącem. W dalszym okresie zaobserwowano wyłącznie niewielkie zmiany.

Mechanizmy opornościowe

Oporność na doksycyklinę opiera się na następujących mechanizmach:

- W większości przypadków oporność opiera się na działaniu pomp błonowych, które czynnie usuwają tetracykliny z wnętrza komórek.
- Kolejny mechanizm opornościowy to zaburzenie wiązania doksycykliny z rybosomem w wyniku obecności białek chroniących rybosom.
- Rzadko obecny mechanizm opornościowy to dezaktywacja enzymatyczna doksycykliny.

Obserwuje się też zjawisko oporności krzyżowej między doksycykliną a innymi tetracyklinami. Szczepy o średniej oporności na tetracykliny mogą wykazywać wrażliwość na doksycyklinę.

Dla podejrzanych patogennych gatunków bakterii przyzębnych wartość MIC₉₀ *in vitro* dla doksycykliny wynosi pomiędzy 1 – 6 µg/ml. Najwyższa wartość MIC₉₀ *in vitro* wynosi 32 µg/ml. Stężenie doksycykliny *in vivo* jest początkowo około 60 razy większe niż największe odnotowane, a 8 dni po leczeniu stężenie to jest wciąż 4 razy większe niż największe odnotowane.

Wartości MIC ₉₀ dla patogennych gatunków bakterii przyzębnych:	
<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

Główne działanie lecznicze doksycykliny w leczeniu chorób przyzębia opiera się na jej działaniu przeciwbakteryjnym. Doksycyklina ma jednak dodatkowe działania, które mogą wpływać na poprawę kliniczną. Spośród nich, za istotne uważa się: blokowanie enzymu kolagenazy, co jest najbardziej widoczne w przypadku kolagenazy granulocytów, działanie przeciwzapalne oraz blokowanie resorpcji kości. Powyższe działania poprawiają leczenie chorób przyzębia.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Stężenie doksycykliny w płynie dziąsłowym (ang. *gingival crevicular fluid*, GCF), ślinie oraz surowicy określono po podaniu produktu leczniczego Ligosan 20 pacjentom.

Wyniki tych badań są następujące: W ciągu pierwszych 5 godzin po podaniu, stężenie doksycykliny w płynie dziąsłowym (stężenie maksymalne po 15 minutach: 19,97 ± 5,85 mg/ml) i w ślinie (maksymalne stężenie po 15 minutach: 17,83 ± 2,84 mg/ml) było podobne. Stężenie doksycykliny w ślinie następnie zmniejszyło się (28,90 ± 19,44 µg/ml po 3 dniach) w porównaniu ze stężeniem w płynie dziąsłowym (577,41 ± 127,34 µg/ml po 3 dniach).

Po podaniu produktu leczniczego Ligosan poddziałowo średnie stężenie doksycykliny w płynie dziąsłowym było większe niż 16 µg/ml. Stężenie to utrzymywało się przez co najmniej 12 dni.

Stężenie doksycykliny w surowicy było poniżej poziomu wykrywalności (50 ng/ml).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach nieklinicznych działanie toksyczne obserwowano jedynie w przypadku narażenia znacznie przekraczającego maksymalną ekspozycję u człowieka, co wskazuje na niewielkie znaczenie tych obserwacji w praktyce klinicznej, zwłaszcza biorąc pod uwagę metodę podawania oraz podawaną dawkę produktu leczniczego Ligosan.

Badanie trwające półtora roku przeprowadzone na szczurach nie wykazało dowodów na działanie rakotwórcze doksycykliny.

Badania teratogenności przeprowadzone na różnych gatunkach zwierząt (szczury, myszy, małpy, króliki) nie wykazały żadnych wrodzonych nieprawidłowości. W przypadku płodu, począwszy od czwartego miesiąca zaobserwowano przebarwienie zębów, uszkodzenie szkliwa oraz opóźnienie osteogenezy.

Doksycyklina i częściowo substancja pomocnicza, kopolimer makroglu-DL-laktydu/glikolidu są stopniowo wymywane z żelu. Pozostałe substancje pomocnicze ulegają degradacji w procesie glikolizy, tworząc produkty końcowe uważane za bezpieczne, takie jak glikol etylenowy, kwas glikolowy i kwas mlekowy.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Poliglikolid

Kopolimer makroglu-DL-laktydu i glikolidu (o dużej lepkości)

Kopolimer makroglu-DL-laktydu i glikolidu (o niskiej lepkości)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

Po pierwszym otwarciu laminowanej torebki: należy użyć natychmiast.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Napełniony cylindryczny wkład składa się z poliamidowego cylindra, tłoka z LDPE oraz wieczka z kopolimeru etylenu i octanu winylu. Wkład jest zapakowany w torebkę z folii aluminiowej zaalaminowaną na gorąco, która zawiera małą torebkę z żelą krzemionkowym, pochłaniającym wilgoć.

Wielkości opakowań: 2, 4, 8, 10 lub 16 napełnionych wkładów, każdy zawierający 260 mg żelu.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Produkt leczniczy Ligosan należy podawać wyłącznie przy użyciu gotowego, napełnionego cylindrycznego wkładu Ligosan dołączonego do pistoletu dozującego. Napełniony cylindryczny wkład jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użytku.

- a. Wyjąć laminowaną torebkę z lodówki 20 minut przed rozpoczęciem aplikacji. Pozostawić torebkę zamkniętą, aby produkt ogrzał się do temperatury pokojowej, co pozwoli uniknąć gromadzenia się wilgoci w wyniku skraplania się pary wodnej.
Otworzyć zaspawaną laminowaną torebkę bezpośrednio przed użyciem i wyjąć cylindryczny wkład, który zawiera żel.
Nie używać produktu leczniczego, jeżeli torebka jest uszkodzona.
- b. Włożyć cylindryczny wkład do pistoletu oraz usunąć wieczko znajdujące się na końcówce wkładu.
- c. Naciskać uchwyt pistoletu do momentu, aż żel zacznie wydobywać się z końcówki wkładu.
- d. Produkt leczniczy jest gotowy do aplikacji.
- e. Umyć i osuszyć kieszonkę przyzębną jak zazwyczaj.
- f. Delikatnie umieścić czubek końcówki wkładu w kieszonce przyzębnej. Ułokować czubek końcówki wkładu u podstawy kieszonki oraz naciskać uchwyt pistoletu, aby wycisnąć żel. Powoli wyjmować końcówkę wkładu z kieszonki przyzębnej, cały czas wyciskając żel.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Kulzer GmbH
Leipziger Straße 2
63450 Hanau (Niemcy)

8. NUMER POZWOLENIA/NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

22045

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2014.08.14

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: {DD miesiąc RRRR}

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO