



## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ligosan 140 mg/g Gel zur periodontalen Anwendung

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 g Gel zur periodontalen Anwendung enthält 140 mg Doxycyclin (als Doxycyclinhydrochlorid). 1 vorgefüllte Zylinderkartusche mit 260 mg Gel zur periodontalen Anwendung enthält 36,40 mg Doxycyclin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Gel zur periodontalen Anwendung

Nicht-transparentes gelbes Gel.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

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

Die offiziellen Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antimikrobiellen Wirkstoffen sind bei der Anwendung zu berücksichtigen.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

Die Dosierung von Ligosan ist von der Größe, Form und Tiefe der Zahnfleischtaschen abhängig.

#### Kinder und Jugendliche

Ligosan darf bei Kindern und Jugendlichen bis 18 Jahren nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

#### Art der Anwendung

Zur periodontalen Anwendung.

Ligosan sollte nur durch den Zahnarzt unter Verwendung eines entsprechenden Gerätes in die Zahnfleischtasche eingebracht werden (periodontale Anwendung).

Das Einbringen des Gels sollte solange 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 den mit Ligosan behandelten Zahnregionen für die nächsten 7 Tage nach der Behandlung unterbleiben.

Detaillierte Informationen zur Anwendung von Ligosan siehe Abschnitt 6.6.

### 4.3 Gegenanzeigen

Ligosan ist kontraindiziert:

- Bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Tetracyclin-Antibiotika oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

- Bei Patienten, die systemische Antibiotika kurz vor oder während der Parodontaltherapie erhalten haben.
- Während der Schwangerschaft und der Stillzeit.
- Bei Kindern und Jugendlichen.
- 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 Wirkstoffen 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 ist jedoch unwahrscheinlich, da die nach Behandlung mit Ligosan 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 zu einer verstärkten Resistenz von Mikroorganismen (inklusive Pilzen) 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 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 sehr gering. Unter Berücksichtigung der geringen Doxycyclin-Plasmakonzentrationen nach Anwendung von Ligosan ist das Auftreten der oben aufgeführten systemischen Wechselwirkungen unwahrscheinlich.

### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

#### Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen (weniger als 300 Schwangerschaftsausgänge) mit der Anwendung von Ligosan bei Schwangeren vor.

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.

Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Ligosan während der Schwangerschaft vermieden werden.

#### Stillzeit

Doxycyclin wird in die Muttermilch ausgeschieden. Ligosan soll daher bei stillenden Frauen nicht angewendet werden, da ein Risiko für den Säugling nicht ausgeschlossen werden kann.

#### Fertilität

Es liegen keine Daten über den Einfluss von Doxycyclin auf die Fertilität von Männern oder Frauen vor.

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

Ligosan hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum 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 ( $< 1/10.000$ ) und nicht bekannt (Häufigkeit aufgrund der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

#### Nebenwirkungen, die in den klinischen Studien berichtet wurden:

Gelegentlich: Schwellung der Gingiva und ein „kaugummiartiger“ Geschmack.

#### Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Häufigkeit nicht bekannt: Überempfindlichkeitsreaktionen (Urticaria, angioneurotisches Ödem, Anaphylaxie, anaphylaktische Purpura).

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

Unerwünschte Wirkungen, die für oral eingenommenes Doxycyclin berichtet werden, sind hier nicht aufgeführt.



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 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 allgemein unterstützende Maßnahmen ergriffen werden. Doxycyclin ist nicht dialysierbar.

**5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

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

Doxycyclin ist ein halbsynthetisches Breit-spektrum-Tetracyclin-Antibiotikum. Die bakterio-statische Wirkung von Doxycyclin basiert auf der Hemmung der ribosomalen Proteinsynthese.

In einer doppelblinden, randomisierten Multicenter-Studie unter Verwendung eines „split-mouth-design“ wurden erwachsene Patienten mit unbehandelter und rezidivierender mittelschwerer bis schwerer Parodontitis untersucht. Die Auswertung erfolgte 3 und 6 Monate nach einer einmaligen Behandlung mit Skalierung/Root Planing (Wurzelglättung) [SRP] plus Doxycyclin-Gel (Doxycyclin-Gruppe), SRP plus Placebo-Gel (Placebo-Gruppe) oder mit SRP allein (Kontrollgruppe bzw. Referenzgruppe). Drei verschiedene Behandlungsmethoden wurden randomisiert 3 Testzähnen zugeordnet. Der relevante Parameter der therapeutischen Wirkung war die Veränderung des relativen vertikalen Sondierungs-Attachment-Levels (RAL-V) zwischen der Kontrollgruppe und der Doxycyclin-Gruppe. Ein Unterschied von 0,5 mm in RAL-V-Verstärkung zwischen der Doxycyclin- und der Kontroll-Gruppe wurde als klinisch relevant betrachtet. Sondierungstiefe und mikrobiologische Parameter wurden als sekundäre Endpunkte berücksichtigt.

Behandlungsergebnisse (ITT-Population)  
Siehe Tabelle oben

Die Pivotalstudie hat gezeigt, dass bei Patienten mit Parodontalerkrankungen durch eine einmalige Behandlung mit Ligosan die

Behandlungsgruppe	Relativer vertikaler Sondierungs-Attachment-Level [mm]		Reduktion der Sondierungstiefe [mm]	
	3 Monate (n = 110)	6 Monate (n = 108)	3 Monate (n = 110)	6 Monate (n = 108)
SRP+Doxycyclin-Gel	2,0 ± 1,6	2,0 ± 1,7	-2,9 ± 1,3	-3,1 ± 1,2
SRP+Placebo-Gel	1,7 ± 1,9	1,6 ± 2,2	-2,6 ± 1,5	-2,7 ± 1,6
SRP Kontrolle	1,8 ± 1,7	1,6 ± 1,9	-2,5 ± 1,6	-2,4 ± 1,4
Statistische Auswertung (ANOVA für wiederholte Analyse nach Huynh&Feldt)				
SRP vs. SRP+Doxycyclin-Gel	p = 0,21	p = 0,027	p = 0,006	p = 0,0001
Placebo vs. SRP+Doxycyclin-Gel	p = 0,15	p = 0,038	p = 0,085	p = 0,0066
n = Zahl der Patienten SRP = Skalierung/Root Planing (Wurzelglättung)				

Konzentrationen von *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythie* und *Treponema denticola* in Subgingivaplaques gesenkt werden. Dies erfolgte in allen Testgruppen vom Ausgangswert bis Monat 3, während danach nur geringfügige Änderungen beobachtet wurden.

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* MIC<sub>90</sub>-Werte für Doxycyclin berichtet, die zwischen 1 – 6 µg/ml liegen. Der höchste berichtete *in vitro* MIC<sub>90</sub>-Wert liegt bei 32 µg/ml. *In vivo* sind die Doxycyclin-Konzentrationen zu Beginn ungefähr 60 mal höher als der höchste berichtete MIC<sub>90</sub>-Wert; 8 Tage nach der Behandlung liegen die Werte immer noch um das 4-fache über diesen Werten.

Siehe Tabelle unten

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 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 lagen die durchschnittlichen Doxycyclin-Konzentrationen in der Sulkusflüssigkeit oberhalb von 16 µg/ml, wobei diese Konzentration für mindestens 12 Tage aufrechterhalten wurde.

Die Doxycyclin-Werte im Serum lagen unterhalb der Nachweisgrenze (50 ng/ml).

**5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Effekte in nicht-klinischen Studien wurden nur bei Expositionen beobachtet, die deutlich über der maximalen Exposition beim Menschen liegen. Dies ist von geringer Relevanz für die klinische Anwendung, insbesondere

MIC <sub>90</sub> -Werte für parodontalpathogene Keime:	
<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i>	MIC <sub>90</sub> 6 µg/mL
<i>Tannerella forsythia</i>	MIC <sub>90</sub> < 6 µg/mL
<i>Campylobacter rectus</i>	MIC <sub>90</sub> 1 µg/mL
<i>Eikenella corrodens</i>	MIC <sub>90</sub> 6 µg/mL
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	MIC <sub>90</sub> 2 µg/mL
<i>Porphyromonas gingivalis</i>	MIC <sub>90</sub> 1 µg/mL
<i>Prevotella intermedia</i>	MIC <sub>90</sub> 3 µg/mL



unter Berücksichtigung der Art der Verabreichung und der verabreichten Dosis von Ligosan.

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 Poly[poly(oxyethylen)-co-DL-milchsäure/glycolsäure] (dieser nur teilweise) werden schrittweise aus dem Gel eluiert. Die anderen Hilfsstoffe werden durch Glykolyse abgebaut, wobei als Endprodukte Substanzen mit etablierter Unbedenklichkeit, wie beispielsweise Ethylenglykol, Glykolsäure und Milchsäure, entstehen.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Polyglycolsäure

Poly[poly(oxyethylen)-co-DL-milchsäure/glycolsäure] (hochviskos)

Poly[poly(oxyethylen)-co-DL-milchsäure/glycolsäure] (niedrigviskos)

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Nach dem ersten Öffnen des Laminatbeutels unverzüglich anwenden.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C).

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Vorgefüllte Zylinderkartuschen aus Polyamid, einem LDPE-Stempel und einer Kappe aus einem Ethylen-vinylacetat-Kopolymer. Die Kartusche ist in einem heiß-versiegelten Aluminiumfolien-Laminatbeutel verpackt, zusammen mit einem kleinen Trockenbeutel mit Silica-Gel.

Packungsgrößen: 2, 4, 8, 10 und 16 vorgefüllte Zylinderkartuschen mit jeweils 260 mg Gel zur periodontalen Anwendung.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

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

Ligosan soll ausschließlich durch Gebrauch der mit Ligosan vorgefüllten Zylinderkartusche in Verbindung mit der Kartuschenpistole angewendet werden. Die vorgefüllte Zylinderkartusche ist zur einmaligen Anwendung bestimmt.

a. Nehmen Sie den Laminatbeutel 20 Minuten vor Beginn der Behandlung aus dem

Kühlschrank. Der Laminatbeutel soll zunächst verschlossen bleiben, um sich an die Umgebungstemperatur anzupassen und Feuchtigkeit durch Kondensation zu vermeiden.

Öffnen Sie den versiegelten Laminatbeutel erst direkt vor der Anwendung und entnehmen Sie die Zylinderkartusche mit dem Gel.

Verwenden Sie das Arzneimittel nicht, wenn der Laminatbeutel beschädigt ist.

- b. Setzen Sie die Zylinderkartusche in die Kartuschenpistole ein und entfernen Sie die Verschlusskappe von der Öffnung der Spritzdüse.
- c. Betätigen Sie den Handgriff der Kartuschenpistole bis Gel aus der Spritzdüse austritt.
- d. Das Arzneimittel ist nun zur Anwendung bereit.
- e. Reinigen und trocknen Sie die Zahnfleischtasche wie üblich.
- f. 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.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

Kulzer GmbH  
Leipziger Straße 2  
63450 Hanau

## 8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

84592.00.00

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

21. Oktober 2013

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 27. November 2019

## 10. STAND DER INFORMATION

03.2024

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Rote Liste Service GmbH

[www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de)

Mainzer Landstraße 55  
60329 Frankfurt

