

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ligosan 140 mg/g gel periodontal

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 g de gel periodontal contiene 140 mg de doxiciclina (como hclato de doxiciclina).  
1 cartucho cilíndrico precargado con 260 mg de gel periodontal contiene 36,40 mg de doxiciclina.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Gel periodontal.  
Gel amarillo no transparente.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la periodontitis crónica y agresiva con una profundidad de la cavidad de  $\geq 5$  mm en adultos, como adyuvante en el tratamiento no quirúrgico convencional de la periodontitis.

Se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de agentes antibacterianos.

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

La dosis de Ligosan varía dependiendo del tamaño, forma y profundidad de las cavidades periodontales.

##### *Población pediátrica*

Ligosan está contraindicado en niños y en adolescentes menores de 18 años de edad (ver sección 4.3).

##### Forma de administración

Uso periodontal.

Ligosan sólo debe administrarse por un odontólogo en las cavidades periodontales usando un dispositivo adecuado (uso periodontal).

La administración debe continuarse hasta que aparezca un exceso de gel en la línea gingival, lo que es una indicación de que la cavidad está completamente llena de gel. El exceso de gel se puede eliminar utilizando la punta de un pañuelo de papel o una bolita de algodón humedecido.

Durante los siguientes 7 días siguientes al tratamiento se evitará cualquier limpieza mecánica de los dientes en cualquier área tratada con Ligosan salvo el cepillado del área oclusal de los dientes y de la lengua.

Para consultar las instrucciones de uso de Ligosan, ver sección 6.6.

#### 4.3. Contraindicaciones

Ligosan está contraindicado:

- hipersensibilidad al principio activo, a otros antibióticos de tipo tetraciclina o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- en pacientes tratados con antibióticos sistémicos poco antes o durante el tratamiento de la periodontitis.
- durante el embarazo y la lactancia.
- en niños y adolescentes.
- en pacientes con riesgo elevado de desarrollo de porfiria aguda.
- en pacientes con insuficiencia hepática intensa.

#### 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se sabe que el tratamiento con tetraciclinas está potencialmente asociado a fotosensibilidad y puede dar lugar a reacciones de hipersensibilidad tras la exposición al sol de los pacientes. En caso de aparición de reacciones cutáneas evidentes, por ej., enrojecimiento de la piel, se debe interrumpir el tratamiento.

##### *Precauciones*

Los antibióticos de tipo tetraciclina, tales como doxiciclina, deben usarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática y en pacientes tratados con principios activos hepatotóxicos.

En pacientes con insuficiencia renal puede producirse acumulación de antibióticos de tipo tetraciclina, lo cual puede provocar toxicidad hepática. No parece probable que este efecto pueda producirse tras el tratamiento con Ligosan, ya que las concentraciones plasmáticas de doxiciclina observadas después del tratamiento con Ligosan son muy bajas.

En pacientes con antecedentes de infección por *Candida*, el tratamiento con doxiciclina podría aumentar el riesgo de candidiasis oral. Al igual que sucede con otros antibióticos, el uso de Ligosan podría provocar un aumento de la resistencia de los microorganismos (incluidos los hongos) a las tetraciclinas.

Las tetraciclinas pueden reducir la actividad de la protrombina en plasma. Por consiguiente, si los pacientes se tratan simultáneamente con anticoagulantes, podría ser necesario reducir la dosis del anticoagulante. Aunque es improbable que este efecto se produzca durante el tratamiento con Ligosan debido a las bajas concentraciones plasmáticas de doxiciclina, estos pacientes deben ser tratados con una precaución especial.

#### 4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Dado que los principios activos bacteriostáticos pueden interaccionar con el efecto bactericida de los antibióticos betalactámicos, no se recomienda la administración simultánea de doxiciclina a los pacientes que reciben antibióticos betalactámicos.

La administración simultánea de tetraciclinas y anestesia con metoxiflurano puede provocar insuficiencia renal con desenlace mortal.

La doxiciclina puede aumentar el efecto tóxico de la ciclosporina A.

La exposición sistémica a doxiciclina tras el tratamiento con Ligosan es muy baja. Parece improbable que se produzcan las interacciones sistémicas anteriormente mencionadas, teniendo en cuenta las bajas concentraciones plasmáticas observadas de doxiciclina tras la administración de Ligosan.

#### 4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

##### *Embarazo*

No hay datos o éstos son limitados (datos en menos de 300 embarazos) relativos al uso de Ligosan en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales han demostrado que las tetraciclinas atraviesan la barrera placentaria y son detectables en el tejido fetal, lo que podría tener como consecuencia toxicidad para el desarrollo, lo que frecuentemente se manifiesta como retraso de la osteogénesis. Se han observado signos de embriotoxicidad en animales tratados con tetraciclinas durante las primeras fases del embarazo.

El uso de tetraciclinas durante la odontogénesis puede provocar decoloración permanente de los dientes y defectos en el esmalte dental (ver sección 5.3).

Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Ligosan durante el embarazo.

#### *Lactancia*

Doxiciclina se excreta en la leche materna. Ligosan no debe utilizarse durante la lactancia, ya que no puede excluirse el riesgo para el lactante.

#### *Fertilidad*

No existen datos sobre los posibles efectos de doxiciclina sobre la fertilidad masculina o femenina.

### **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de Ligosan sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula.

### **4.8. Reacciones adversas**

Las frecuencias de las reacciones adversas se definen como:

Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ),

frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ),

poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ),

raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ),

muy raras ( $< 1/10.000$ ) y

frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

#### *Reacciones adversas notificadas en el ensayo clínico:*

Poco frecuente: Inflamación gingival y sabor a chicle.

#### *Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración*

Frecuencia no conocida: Reacciones de hipersensibilidad (urticaria, edema angioneurótico, anafilaxia, púrpura alérgica).

Dentro del grupo de las tetraciclinas existe alergia cruzada completa.

Las reacciones adversas notificadas para doxiciclina oral no se incluyen aquí.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano; sitio web: [www.notificaram.es](http://www.notificaram.es).

### **4.9. Sobredosis**

No se espera que se produzca una sobredosis aguda. Si ocurre una sobredosis de Ligosan, se eliminará el exceso de producto de la cavidad periodontal.

La toxicidad aguda de doxiciclina es baja, incluso tras la ingesta oral de múltiples dosis convencionales para el tratamiento sistémico. En casos de sobredosis accidental, se puede evitar la absorción gastrointestinal mediante la administración de antiácidos o sales de magnesio o calcio que da lugar a la formación de complejos quelatos no absorbibles. En caso necesario se deberían adoptar otras medidas generales de soporte. Doxiciclina no es dializable.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antiinfecciosos y antisépticos para tratamiento oral local.  
Código ATC: A01AB22

Doxiciclina es un antibiótico de tipo tetraciclina semisintético de amplio espectro. La acción bacteriostática de doxiciclina está basada en la inhibición de la síntesis de proteínas ribosomales.

En un estudio multicéntrico aleatorizado en doble ciego en el que se empleaba un diseño de división de la boca, se evaluó a pacientes adultos con enfermedad periodontal moderada a intensa no tratada y recurrente después de 3 y 6 meses de un sólo tratamiento periodontal convencional (TPC) con gel de doxiciclina (grupo de doxiciclina), TPC con gel de placebo (grupo de gel de placebo) o con tratamiento periodontal convencional solo (grupo control o de referencia). Se asignaron aleatoriamente tres modalidades de tratamiento diferentes a 3 dientes de ensayo. El parámetro principal del efecto terapéutico era el cambio de nivel de inserción relativa de la sonda vertical (RAL-V) entre el grupo control y el grupo de doxiciclina. Una diferencia de 0,5 mm en el aumento de RAL-V entre doxiciclina y el control se consideró clínicamente relevante. Las profundidades de inserción en la cavidad y los parámetros microbiológicos se consideraron criterios de valoración secundarios.

#### Resultados del tratamiento (población IdT)

Grupos de tratamiento	Inserción relativa de la sonda vertical en mm		Reducción de la profundidad de la cavidad en mm	
	3 meses (n=110)	6 meses (n=108)	3 meses (n=110)	6 meses (n=108)
TPC+gel de doxiciclina	2,0 ± 1,6	2,0 ± 1,7	-2,9 ± 1,3	-3,1 ± 1,2
TPC+gel placebo	1,7 ± 1,9	1,6 ± 2,2	-2,6 ± 1,5	-2,7 ± 1,6
TPC control	1,8 ± 1,7	1,6 ± 1,9	-2,5 ± 1,6	-2,4 ± 1,4
	Evaluación estadística (ANOVA para repetir el análisis de acuerdo con Huynh & Feldt)			
TPC frente a TPC+gel de doxiciclina	p = 0,21	p = 0,027	p = 0,006	p = 0,0001
Placebo frente a TPC+gel de doxiciclina	p = 0,15	p = 0,038	p = 0,085	p = 0,0066
n = número de sujetos TPC = tratamiento periodontal convencional				

El estudio fundamental ha demostrado que un único tratamiento con Ligosan en pacientes con enfermedades periodontales ha reducido los niveles de *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* y *Treponema denticola* en la placa subgingival. Los niveles se habían reducido en todos los grupos de ensayo respecto al valor basal hasta el tercer mes, observándose posteriormente sólo cambios menores.

#### Mecanismos de resistencia

La resistencia frente a doxiciclina puede estar basada en los siguientes mecanismos:

- En la mayoría de los casos la resistencia se basa en la existencia de bombas de expulsión que transportan activamente las tetraciclinas desde la célula.
- Otro mecanismo descrito lo constituyen las proteínas protectoras ribosomales, que podrían inhibir la conexión entre doxiciclina y el ribosoma.
- Un mecanismo raro es la inactivación enzimática de la doxiciclina.

Se ha descrito la existencia de resistencia cruzada entre doxiciclina y otras tetraciclinas. Las cepas de resistencia intermedia a tetraciclina pueden ser sensibles a doxiciclina.

Para los patógenos periodontales sospechados, los niveles CIM<sub>90</sub> *in vivo* notificados para doxiciclina varían entre 1 y 6 µg/ml. Los niveles de CIM<sub>90</sub> *in vitro* más elevados son 32 µg/ml. *In vivo*, las concentraciones de doxiciclina son inicialmente aproximadamente 60 veces superiores a las concentraciones más altas notificadas y 8 días después del tratamiento todavía siguen siendo aproximadamente 5 veces más elevadas.

Niveles de CIM <sub>90</sub> para organismos patógenos periodontales:	
<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i>	CIM <sub>90</sub> 6 µg/ml
<i>Tannerella forsythia</i>	CIM <sub>90</sub> <6 µg/ml
<i>Campylobacter rectus</i>	CIM <sub>90</sub> 1 µg/ml
<i>Eikenella corrodens</i>	CIM <sub>90</sub> 6 µg/ml
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	CIM <sub>90</sub> 2 µg/ml
<i>Porphryomonas gingivalis</i>	CIM <sub>90</sub> 1 µg/ml
<i>Prevotella intermedia</i>	CIM <sub>90</sub> 3 µg/ml

El principal efecto terapéutico del tratamiento de la enfermedad periodontal con doxiciclina se basa en el efecto antibacteriano. Sin embargo, se cree que la doxiciclina también ejercería efectos adicionales que podrían contribuir a la mejoría clínica. Entre estos efectos, los efectos inhibitorios de la colagenasa, que parecen ser más pronunciados en la colagenasa de los granulocitos, el efecto antiinflamatorio y la inhibición de la resorción ósea podrían tener relevancia. Se considera que estos efectos mejoran la evolución de la enfermedad periodontal.

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

Se han determinado las concentraciones de doxiciclina en el líquido crevicular gingival (LCG), saliva y suero tras la administración de Ligosan a 20 pacientes.

Los resultados de estos estudios se pueden resumir de la siguiente manera: durante las 5 primeras horas de la administración, las concentraciones de doxiciclina en el LCG (máximo después de 15 min: 19,97 ± 5,85 mg/ml) y saliva (máximo después de 15 min: 17,83 ± 2,84 mg/ml) fueron similares. La concentración de doxiciclina en saliva se redujo posteriormente (28,90 ± 19,44 µg/ml después de 3 días) comparado con las concentraciones en el LCG (577,41 ± 127,34 µg/ml después de 3 días).

Tras la administración subgingival de Ligosan, la media de las concentraciones de doxiciclina en el LCG era superior a los 16 µg/ml, manteniéndose estas concentraciones durante un mínimo de 12 días.

Las concentraciones de doxiciclina en suero eran inferiores al límite de cuantificación (50 ng/ml).

## 5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Únicamente se observaron reacciones en los estudios no clínicos con exposiciones consideradas superiores a la máxima humana, lo que indica poca relevancia para su uso clínico, especialmente teniendo en cuenta la vía de administración y la dosis administrada de Ligosan.

Un estudio de 18 meses realizado en ratas no demostró la existencia de un potencial carcinogénico de doxiciclina.

Los estudios de teratogenicidad llevados a cabo en diferentes especies (ratas, ratones, monos, conejos) no demostró la existencia de malformaciones congénitas. En fetos, se ha observado a partir del cuarto mes decoloración de los dientes, defectos en el esmalte dental y retraso de la osteogénesis.

Doxiciclina y parcialmente el excipiente polietilenglicol-copolímero DL-láctido-glicólido se eluyen gradualmente del gel. El resto de excipientes se degradan por glicolisis, formando productos finales de seguridad establecida, tales como etilenglicol, ácido glicólico y ácido láctico.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

Poliglicólido

Macrogol-copolímero de DL-láctido-glicólido (viscosidad alta)

Macrogol-copolímero de DL-láctido-glicólido (viscosidad baja)

### **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3. Periodo de validez**

3 años

Después de la primera apertura de la bolsa de aluminio: Usar inmediatamente.

### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

Conservar en nevera (entre 2°C–8°C).

### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

El cartucho cilíndrico precargado está constituido por un cilindro de poliamida, un émbolo de LDPE y un tapón de copolímero de etileno-acetato de vinilo. El cartucho está acondicionado en una lámina termosellada de aluminio que incluye una bolsita de gel de sílice como desecante.

Tamaños de envases: 2, 4, 8, 10 o 16 cartuchos precargados, cada uno de ellos con 260 mg de gel periodontal.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Ligosan se administrará exclusivamente usando el cartucho cilíndrico precargado con Ligosan junto con la pistola del cartucho. Un cartucho cilíndrico precargado es para un sólo uso.

- a. Sacar la bolsa de aluminio de la nevera 20 minutos antes de iniciar el tratamiento. Dejar la bolsa de aluminio cerrada para que alcance adecuadamente la temperatura ambiente y evitar la formación de humedad por condensación de agua.

Abrir la bolsa de aluminio sellada inmediatamente antes de su uso y sacar el cartucho cilíndrico que contiene el gel.

No usar el medicamento si la bolsa de aluminio está dañada.

- b. Insertar el cartucho cilíndrico en la pistola del cartucho y retirar el cierre de la punta de la boquilla del cartucho.
- c. Actuar sobre el mango de la pistola del cartucho hasta que el gel se extruye de la punta de la boquilla del cartucho.
- d. El medicamento está ahora listo para su administración.
- e. Limpiar y secar la cavidad periodontal de la forma habitual.
- f. Insertar suavemente la punta de la boquilla del cartucho en la cavidad periodontal. Colocar la punta de la boquilla del cartucho en la base de la cavidad y operar el mango de la pistola del cartucho para extruir el gel. Retirar lentamente la punta de la boquilla del cartucho de la cavidad periodontal a la vez que se sigue extruyendo continuamente el gel.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Kulzer GmbH,  
Leipziger Straße 2,  
63450 Hanau,  
Alemania

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

78353

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: Marzo 2015

Fecha de la última renovación: 09/ Noviembre/2019

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Noviembre 2019

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página Web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>