

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ligoslo 140 mg/g, geeli ientaskuun

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 g ientaskuun levitettävää geeliä sisältää 140 mg doksisykliiniä, joka vastaa 161,5 mg:aa doksisykliinihyklaattia.

Yhdessä esitäytetyssä sylinteriampullissa on 260 mg ientaskuun levitettävää geeliä, joka sisältää 36,40 mg doksisykliiniä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Geeli ientaskuun esitäytetyssä sylinteriampullissa
Läpinäkymätön keltainen geeli

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Valmiste on tarkoitettu aikuisille kroonisen ja aggressiivisen parodontiitin (periodontiitin) (ientaskun syvyys on ≥ 5 mm) hoitoon perinteisen ei-kirurgisen hoidon lisäksi.

Lääkevalmisteen käytössä on otettava huomioon antibakteeristen lääkevalmisteiden asianmukaista käyttöä koskevat viralliset ohjeet.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Ligoslo-geelin annostus vaihtelee potilaan ientaskun koon, muodon ja syvyyden mukaan.

Pediatriset potilaat

Ligoslon käyttö on vasta-aiheista alle 18-vuotiaiden lasten ja nuorten hoidossa (ks. kohta 4.3).

Antotapa

Levitetään ientaskuun.

Hammashoitoalan ammattilainen levittää Ligoslo-geelin potilaan ientaskuun tarkoitusta varten varatulla asettimella.

Geeliä lisätään, kunnes ylimääräinen geeli tulee näkyviin ienrajassa merkiksi siitä, että koko ientasku on täytetty geelillä. Ylimääräisen geelin voi pyyhkiä pois paperinkulmalla tai kostetulla vanutukolla.

Ligoslo-hoidon jälkeen hoidettuun kohtaan ei saa kohdistaa mekaanista puhdistusta seitsemään (7) päivään hampaiden purupinnan ja kielen harjausta lukuun ottamatta.

Lisätietoja Ligoslo-geelin levittämisestä ientaskuun on kohdassa 6.6.

4.3 Vasta-aiheet

Ligoslon käyttö on vasta-aiheista seuraavissa tapauksissa:

- Potilas on yliherkkä vaikuttavalle aineelle doksisykliinille, muille tetrasykliinantibiooteille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Potilas on saanut systeemisiä antibiootteja ennen parodontiitin hoitoa tai sen aikana.
- Potilas on raskaana.
- Potilas on lapsi tai nuori, jolloin on vältettävä odontogeneesin häiriintymistä.
- Potilaalla on tavallista suurempi akuutin porfyrian riski.
- Potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Tetrasykliinantibioottien käyttöön voi liittyä valoherkkyyttä, ja siksi potilaalle saattaa kehittyä yliherkkyysoireita auringossaolon jälkeen. Hoito on keskeytettävä, jos potilaalle tulee ihoreaktioita, kuten punoitusta.

Varotoimet

Kaikkien tetrasykliinantibioottien tavoin myös doksisykliiniä on käytettävä varoen potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta tai jotka saavat hepatotoksisia lääkkeitä.

Jos potilaalla on munuaisten vajaatoiminta, tetrasykliinantibiootit saattavat kerääntyä ja johtaa maksan toksisuuteen. Näiden oireiden esiintyminen Ligoslo-hoidon jälkeen on epätodennäköistä, sillä doksisykliinin pitoisuus plasmassa todettiin hyvin vähäiseksi Ligoslo-hoidon jälkeisissä mittauksissa.

Jos potilaalla on aiemmin ollut candida-tulehdus, doksisykliinihoito saattaa lisätä suun candida-tulehdusten riskiä. Muiden antibioottien tavoin Ligoslo saattaa lisätä mikro-organismien (sienet mukaan lukien) resistenssiä tetrasykliineille.

Tetrasykliinantibiootit voivat heikentää plasman protrombiiniaktiivisuutta. Siksi antikoagulanttiannosta on ehkä pienennettävä potilailla, jotka saavat samanaikaisesti antikoagulanttihoitoa. Näiden oireiden esiintyminen Ligoslo-hoidon aikana on epätodennäköistä, sillä doksisykliinin pitoisuus plasmassa on pieni, mutta tällaisia potilaita on silti hoidettava varoen.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Bakteriostaattisilla lääkevalmisteilla voi olla yhteisvaikutusta beetalaktaamiantibioottien bakteereja tuhoavan vaikutuksen kanssa. Doksisykliiniä ei siksi suositella potilaille, jotka saavat samanaikaisesti beetalaktaamiantibiootteja.

Tetrasykliinien ja yleisanestesia-aine metoksifluraanin samanaikainen anto saattaa aiheuttaa kuolemaan johtavan munuaisten vajaatoiminnan.

Doksisykliini saattaa voimistaa siklosporiini A:n toksista vaikutusta.

Ligoslo-hoidon jälkeinen systeeminen altistus doksisykliinille on erittäin vähäinen. Edellä mainittujen systeemisten yhteisvaikutusten esiintyminen on epätodennäköistä, kun otetaan huomioon doksisykliinin pieni pitoisuus plasmassa Ligoslo-hoidon jälkeen.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja (alle 300 raskaudesta) Ligoslon käytöstä raskaana oleville naisille.

Eläinkokeissa on havaittu, että tetrasykliinit läpäisevät istukan ja niitä löytyy sikiökudoksesta, mikä saattaa johtaa osteogeneesiin viivästyksenä usein ilmenevään kehitystoksisuuteen. Tiineyden varhaisvaiheessa tetrasykliinejä saaneilla eläimillä on todettu alkiotoksisuutta.

Tetrasykliinien käyttö odontogeneesiin aikana voi aiheuttaa hampaisiin pysyviä värivirheitä ja hammaskilteen virheitä (ks. kohta 5.3).

Varmuuden vuoksi Ligoslon käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana.

Imetys

Doksisykliini erittyy ihmisen rintamaitoon. Ligosloa ei pidä käyttää rintaruokinnan aikana, koska imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida sulkea pois.

Hedelmällisyys

Käytettävissä ei ole tietoja doksisykliinin mahdollisista vaikutuksista miesten tai naisten hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ligoslolla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutusten yleisyys ilmoitetaan seuraavasti:

- Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)
- Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)
- Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)
- Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)
- tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Kliinisessä tutkimuksessa ilmoitetut sivuvaikutukset

Melko harvinainen: ienten turvotus ja purukumimainen maku suussa.

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

- Yliherkkyysoireet
- Yleisyys tuntematon: urtikaria, angioneuroottinen edeema, anafylaksia, allerginen purppura.

Tetrasykliiniryhmän sisällä vallitsee täydellinen ristiallergia.

Suun kautta otettavan doksisykliinin yhteydessä ilmoitettuja haittavaikutuksia ei luetella tässä kohdassa.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Akuutti yliannostus ei ole todennäköinen. Jos potilas saa liikaa Ligoslo-geeliä, ylimääräinen geeli on poistettava ientaskusta.

Doksisykliinin akuutti toksisuus on vähäistä, vaikka potilas saisi suun kautta useita systeemisen hoidon vakioannoksia. Tahattoman yliannostuksen sattuessa lääkevalmisteen gastrointestinaalinen imeytyminen voidaan estää antamalla potilaalle antasideja tai magnesiumia tai kalsiumia sisältäviä suojoja. Tällöin ruuansulatuselimistössä syntyy imeytymättömiä kelaattikomplekseja. Tarvittaessa voidaan suorittaa muita yleisiä lisätoimenpiteitä. Doksisykliini ei poistu verestä dialyysissa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Suun paikallishoitoon tarkoitetut mikrobilääkkeet, doksisykliini
ATC-koodi: A01AB22

Doksisykliini on puolisynteettinen laajakirjainen tetrasykliinantibiootti, jonka bakteriostaattinen vaikutus perustuu ribosomin proteiinisynteesin estämiseen.

Kaksoissokkoutetussa satunnaistetussa monikeskustutkimuksessa käytettiin split-mouth-menetelmää eli puolen suun menetelmää aikuispotilaille, joilla oli hoitamaton ja uusiutuva kohtalaisesta vaikeaan vaihteleva parodontaalinen sairaus. Potilaita arvioitiin yhden hoitokerran jälkeen kolmen ja kuuden kuukauden kuluttua. Hoitokerta sisälsi SRP-hoidon (hammaskiven poisto / juurenpinnan siloitus) ja annoksen doksisykliinigeeliä (doksisykliiniryhmä), SRP-hoidon ja plasebogeeliä (plasebogeeliryhmä) tai vain SRP-hoidon (vertaus-/viiteryhmä). Kolme hoitotapaa määritettiin satunnaisesti kolmelle testattavalle hampaalle. Terapeuttisen tehon pääparametri oli suhteellisen ientaskun kiinnitysrajanvertikaalinen (RAL-V) muutos vertaus- ja doksisykliiniryhmän välillä. Kliinisesti relevanttina tuloksena pidettiin 0,5 mm:n eroa vertaus- ja doksisykliiniryhmien välillä. Toissijaisia päätepisteitä olivat ientaskun syvyys ja mikrobiologiset parametrit.

Hoitotulokset (ITT-populaatio)

Hoitoryhmät	suhteellisen ientaskun vertikaalinen kiinnitysraja, mm		ientaskun syvyyden vähentyminen, mm	
	3 kuukautta (n=110)	6 kuukautta (n=108)	3 kuukautta (n=110)	6 kuukautta (n=108)
SRP+ doksisykliinigeeli	2,0 ± 1,6	2,0 ± 1,7	-2,9 ± 1,3	-3,1 ± 1,2
SRP+plasebogeeli	1,7 ± 1,9	1,6 ± 2,2	-2,6 ± 1,5	-2,7 ± 1,6
SRP-vertausryhmä	1,8 ± 1,7	1,6 ± 1,9	-2,5 ± 1,6	-2,4 ± 1,4
Tilastollinen arviointi (ANOVA toistomittauksiin Huynh-Feldtin mukaan)				
SRP v. SRP+ doksisykliinigeeli	p = 0,21	p = 0,027	p = 0,006	p = 0,0001
Plasebo v. SRP + doksisykliinigeeli	p = 0,15	p = 0,038	p = 0,085	p = 0,0066
n = tutkimushenkilöiden määrä				
SRP = hammaskiven poisto / juurenpinnan siloitus				

Keskeinen tutkimus osoitti, että yksi Ligoslo-hoito parodontaaliseen sairauteen vähensi *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*-, *Porphyromonas gingivalis*-, *Tannerella forsythia*- ja *Treponema denticola* -bakteerien määrää subgingivaaliplakissa. Bakteerien määrät vähenivät kaikissa testiryhmissä perustasosta kolmen kuukauden mittaukseen, minkä jälkeen havaittiin vain vähäisempiä muutoksia.

Resistenssimekanismit

Doksisykliiniresistenssi voi perustua seuraaviin mekanismeihin:

- Useimmiten resistenssi perustuu effluksipumppuihin, jotka kuljettavat aktiivisesti tetrasykliinejä soluista.
- Lisäksi on kuvattu ribosomien suoja-protiineja, jotka estävät doksisykliinin ja ribosomin yhdistymisen.
- Doksisykliinin entsyymaattinen inaktivointi on harvinaisempi mekanismi.

Doksisykliinien ja muiden tetrasykliinien välillä vallitsee ristiresistenssi. Tetrasykliinille vaihtelevasti herkät (intermediaatit) ja resistentit kannat voivat olla herkkiä doksisykliinille.

Epäiltyjen parodontaalisten patogeenien kohdalla doksisykliinin ilmoitetut MIC₉₀-tasot *in vitro* - tutkimuksissa olivat välillä 1–6 µg/ml. Suurimmat *in vitro* -mittausten MIC₉₀-tasot olivat 32 µg/ml. *In vivo* -mittauksissa doksisykliinitasot ylittivät aluksi noin 60 kertaa suurimmat ilmoitetut tasot. Kahdeksan päivää hoidon jälkeen ne olivat yhä nelinkertaiset näihin tasoihin verrattuna.

Parodontaalisesti patogeenisten pieneliöiden MIC ₉₀ -tasot:	
<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

Doksisykliinin keskeinen terapeuttinen vaikutus parodontaalisen sairauden hoidossa perustuu antibakteeriseen vaikutukseen. Doksisykliinillä uskotaan kuitenkin olevan muitakin vaikutuksia, jotka saattavat edistää kliinistä paranemista. Tällaisia vaikutuksia ovat esimerkiksi kollageenaasin esto, joka on ilmeisimmillään granulosityttien kollageenaasissa, anti-inflammatorinen vaikutus sekä luun resorption esto. Näiden vaikutusten uskotaan edistävän parodontaalisten sairauksien paranemista.

5.2 Farmakokineetiikka

Doksisykliinin pitoisuudet ientaskunesteessä (GCF:ssä), syljessä ja seerumissa määritettiin 20 potilaalla Ligoslon annon jälkeen.

Yhteenveto näistä tuloksista: Ensimmäisen viiden tunnin kuluessa Ligoslon annosta doksisykliinipitoisuudet olivat samaa luokkaa ientaskunesteessä (15 minuutin kuluttua enintään 19,97 ± 5,85 mg/ml) ja syljessä (15 minuutin kuluttua enintään 17,83 ± 2,84 mg/ml). Doksisykliinipitoisuus syljessä väheni tämän jälkeen (28,90 ± 19,44 µg/ml kolmen päivän kuluttua) verrattuna ientaskunesteen pitoisuuteen (577,41 ± 127,34 µg/ml kolmen päivän kuluttua).

Ligoslon subgingivaalisen annon jälkeen doksisykliinipitoisuuden keskiarvo ientaskunesteessä oli yli 16 µg/ml ja pysyi tällä tasolla vähintään 12 päivää.

Doksisykliinin pitoisuus seerumissa oli määritysrajaa pienempi (50 ng/ml).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Haittoja on koe-eläimissä todettu vain silloin, kun on käytetty altistusta, joka ylittää suurimman ihmisille käytettävän annostuksen niin huomattavasti, että asialla on kliinisen käytön kannalta vain vähäinen merkitys varsinkin, kun otetaan huomioon Ligoslon antotapa ja annos.

Rotille tehdyssä 18 kuukauden tutkimuksessa ei löydetty todisteita doksisykliinin tuumorigenisestä potentiaalista.

Eri eläinlajeilla (rotilla, hiirillä, apinoilla, kaneilla) suoritetuissa teratogeenisissä tutkimuksissa ei löydetty synnynnäisiä epämuodostumia. Sikiöissä on todettu hampaiden värivirheitä, hammaskiilteen virheitä ja osteogeenin viivästyistä 4. kuukaudesta alkaen.

Doksisykliini ja osittain myös apuaine polyetyleeniglykoli-DL-laktidi/glykolidi-kopolymeeri liukenevat vähitellen geelistä. Glykolyysi hajottaa muut apuaineet, jolloin muodostuu turvallisiksi todettuja lopputuotteita, kuten etyleeniglykolia, glykolihappoa ja maitohappoa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Polyglykolidi

Makrogoli-DL-laktidi/glykolidi-kopolymeeri (suuri viskositeetti)

Makrogoli-DL-laktidi/glykolidi-kopolymeeri (pieni viskositeetti)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

Kun pussi on avattu ensimmäisen kerran: käytettävä välittömästi.

6.4 Säilytys

Sylinteriampulli on säilytettävä jääkaapissa (2–8 °C:ssa) alkuperäisessä ja avaamattomassa laminoidussa pussissa.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Esitötetyt sylinteriampullit koostuvat sylinteristä (polyamidi), männästä (LDPE) ja korkista (etyleeni-vinyliasetaatti-kopolymeeri). Ampulli on pakattu kuumasaumattuun alumiinifoliopussiin, jossa on myös pieni pakkaus silikageeliä kuivausaineena.

Pakkauskoot: 2, 4, 8, 10 tai 16 esitötettyä sylinteriampullia, joista kukin sisältää 260 mg ientaskuun levitettävää geeliä.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ligoslo-geeliä saa antaa potilaille ainoastaan esitötetyllä sylinteriampullilla, jonka kanssa käytetään ampulliasetinta. Esitötetyt sylinteriampullit ovat kertakäyttöisiä.

- a. Poista laminoitu pussi jääkaapista 20 minuuttia ennen sen käyttöä. Anna pussin olla avaamatta, jotta se ehtisi sopeutua huoneenlämpöön eikä vettä kondensoituisi.
Avaa pussi välittömästi ennen käyttöä ja ota Ligoslo-ampulli ulos.
Tuotetta ei saa käyttää, jos pussi on vahingoittunut.
- b. Aseta sylinteriampulli asettimeen ja irrota sylinterisuuttimen kärkisuojus.
- c. Paina asettimen kahvaa, kunnes sylinterisuuttimen kärjestä tulee geeliä.
- d. Tuote on nyt valmis käyttöön.
- e. Puhdista ja kuivaa potilaan ientasku tavalliseen tapaan.
- f. Aseta varovasti sylinterisuuttimen kärki ientaskuun. Aseta sylinterisuuttimen kärki ientaskun pohjaan ja levitä geeliä painamalla asettimen kahvaa. Vedä sylinterisuuttimen kärki hitaasti ientaskusta jatkaen samalla geelin levittämistä.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Kulzer GmbH
Leipziger Straße 2
63450 Hanau
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

29724

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

09.12.2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

01.07.2017