

Ligosan®

doxiciclina 140 mg/g



Ligosan®

Per ridurre le tasche periodontali.

La salute orale nelle migliori mani.



KULZER
MITSUI CHEMICALS GROUP

Indice argomenti

Ligosan®	4 - 9
Appendice - Studi clinici	10 - 15
Riassunto delle caratteristiche del prodotto	16

Agire efficacemente contro la periodontite.[1]

Per ottenere maggiori benefici terapeutici nel trattamento di pazienti affetti da periodontite, la sola applicazione della procedura standard di “Scaling e Root Planing” (SRP) non è sempre sufficiente e le indicazioni suggeriscono anche l'utilizzo di una terapia antibiotica adiuvante.

Infatti, in presenza di tasche periodontali con profondità di sondaggio maggiore di 5 mm e nei casi di periodontiti croniche e aggressive, la pulizia delle superfici radicolari potrebbe non essere sufficiente ad abbattere la carica batterica.

Ligosan® offre una soluzione terapeutica importante per il trattamento di questa tipologia di pazienti, poiché, grazie alla sua innovativa forma farmaceutica in gel a rilascio controllato di doxiciclina al 14%, costituisce un farmaco efficace di semplice impiego ed elevata tollerabilità.



Fig. 1
Applicatore per il farmaco Ligosan®.

Efficacia dimostrata.

La nostra esperienza al servizio del successo terapeutico.

Ligosan® integra la procedura standard non chirurgica (SRP) di trattamento delle tasche periodontali. Questo antibiotico topico agisce in modo mirato e non aggressivo: il gel si applica una sola volta direttamente nelle tasche periodontali, anche le più profonde, mediante l'apposito applicatore mostrato in Figura 1. Dopo il posizionamento del prodotto nella tasca, il contatto con l'umidità ne causa l'aumento di viscosità, mantenendolo stabilmente in situ ed in posizione corretta. La nuova matrice in gel, brevettata, assicura il rilascio della doxyciclina nella tasca in concentrazione efficace ad inibire la crescita dei batteri per almeno 12 giorni. Infine, il prodotto subisce un processo spontaneo di biodegradazione e bioassorbimento che non ne rende necessaria la rimozione.

Ligosan® è indicato:^[1]

- Nella terapia della periodontite aggressiva e cronica negli adulti.
- Per l'applicazione in tasche di profondità ≥ 5 mm.
- In aggiunta al trattamento non chirurgico convenzionale della periodontite.

Ligosan® mostra risultati efficaci dopo 6 mesi, ovvero:^[2]

- Maggiore riduzione della profondità di sondaggio delle tasche rispetto al solo SRP.
- Maggiore guadagno di livello di attacco clinico rispetto al solo SRP.

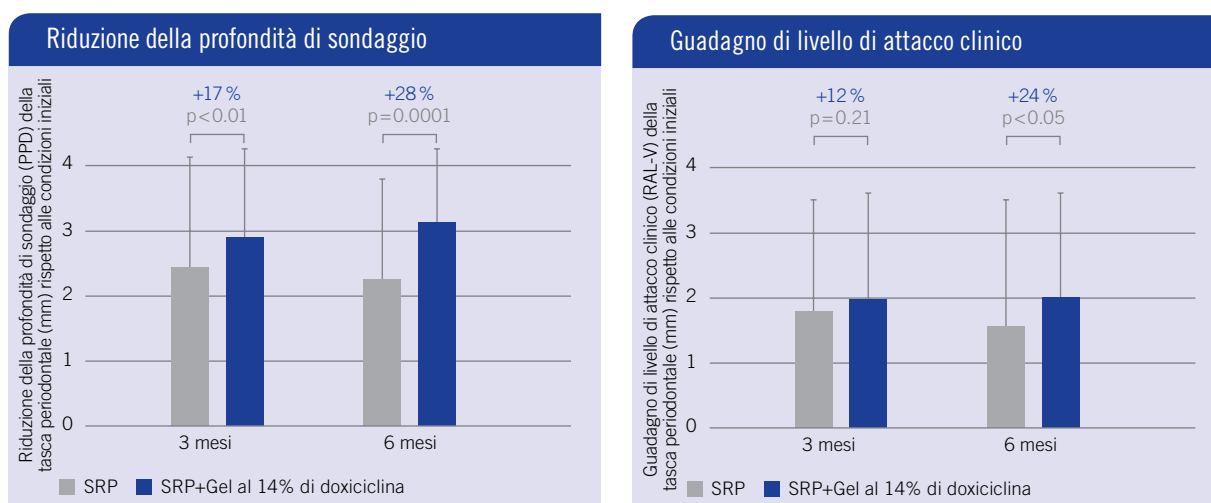


Fig. 2

Risultati di uno studio clinico multicentrico, randomizzato e in doppio cieco su 111 pazienti affetti da periodontite grave e moderata (profondità tasche ≥ 5 mm). Il grafico mostra la comparazione dei parametri clinici risultanti dal confronto tra l'applicazione nelle tasche di SRP e di un gel contenente doxyciclina al 14% rispetto al solo SRP dopo 3 e 6 mesi.

Matrice di idrogel brevettata a base di poliglicolidi.^[1]

Una grande innovazione di Ligosan® è la sua matrice, costituita da poliglicolidi e macrogol. Questi componenti molecolari, che sono alla base delle specifiche caratteristiche della forma farmaceutica, consentono sia di regolarne l'aumento di viscosità che il rilascio controllato del principio attivo in situ. In tal modo, la doxiciclina viene lentamente eluita dal gel nel Fluido Crevicolare Gengivale (FCG), mentre la matrice si biodegrada per glicolisi.

Semplice da applicare, si adatta bene all'utilizzo nelle tasche periodontali:

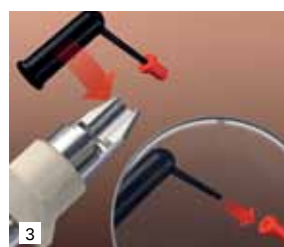
- Il puntale della cartuccia cilindro preriempita è flessibile e si inserisce facilmente all'interno della tasca.
- Ogni cartuccia da 260 mg di gel è sufficiente per trattare 4 tasche periodontali.
- Ogni cartuccia cilindro è monouso.



1
Determinazione della profondità di sondaggio.



2
Estrazione della cartuccia preriempita dal frigo (Temperatura di Conservazione: 2-8 °C).



3
Inserimento della cartuccia preriempita nell'applicatore.



4
Apertura della cartuccia preriempita mediante rimozione dell'apposito cappuccio.



5
Inserimento della punta della cartuccia nella tasca periodontale.



6
Applicazione del gel.



7
Rimozione dell'eccesso di gel.



8
Tasca periodontale trattata correttamente.

Fig. 3

Applicazione di Ligosan® in una tasca periodontale mediante l'apposita cartuccia cilindro preriempita.

Biodegradazione di Ligosan®.^[1]

- Non è necessario eliminare il prodotto dopo il trattamento poiché gli eccipienti sono biodegradabili in glicole etilenico, acido lattico e glicolico.
- La sicurezza di queste sostanze è nota.

Rilascio locale in quantità sufficiente a debellare i principali patogeni periodontali.

Efficace localmente per almeno 12 giorni.^[3]

Il rilascio di doxiciclina nel Fluido Crevicolare Gengivale (FCG) da parte di Ligosan® garantisce un livello medio di principio attivo superiore a 16 µg/mL per quasi 2 settimane (Figura 4), mentre il carico sistemico dell'antibiotico risulta invece essere molto basso per il paziente.

In tal modo, l'utilizzo di Ligosan® garantisce non solo una compliance controllata, ma anche una maggiore sicurezza. Infatti, l'antibiotico possiede proprietà farmacocinetiche che consentono di ottenere una concentrazione sufficientemente elevata da non dover ripetere l'applicazione.

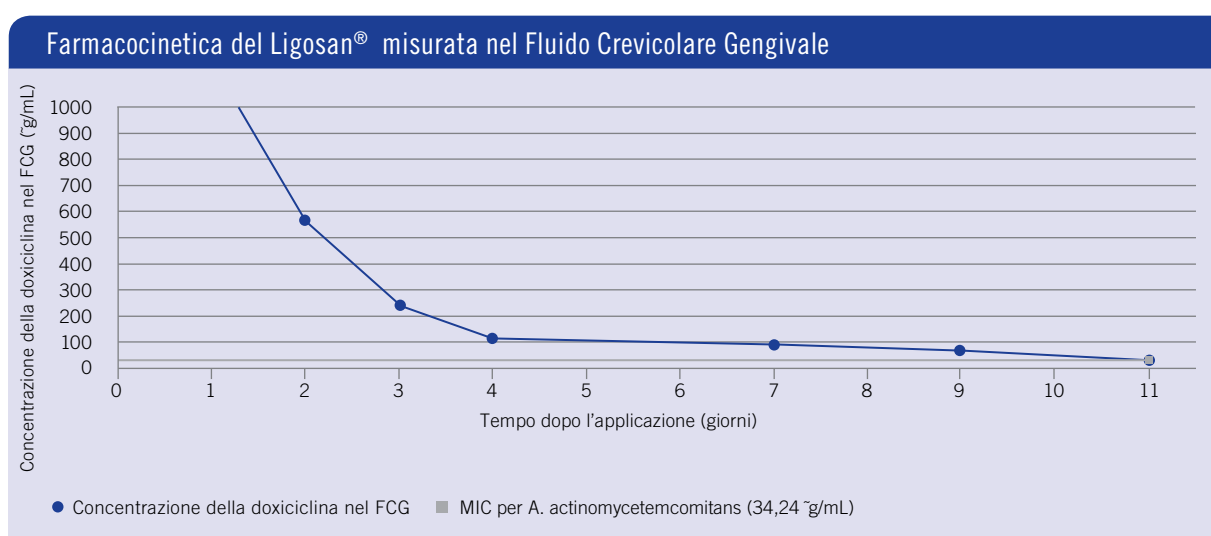


Fig. 4

Il grafico mostra la concentrazione media della doxiciclina (µg/mL) nel Fluido Crevicolare Gengivale in seguito all'applicazione di un gel al 14% del principio attivo durante uno studio clinico. A scopo di confronto, è stata presa in considerazione la MIC (Concentrazione Minima Inibitoria: concentrazione di antibiotico necessaria per eliminare la popolazione microbica) per uno dei germi prevalenti nella malattia periodontale, l'A. actinomycetemcomitans, che corrisponde al valore di 34,24 µg/mL.

Doxiciclina: antibiotico tetraciclinico ad ampio spettro per uso topico.

La doxiciclina svolge un'azione ad ampio spettro contro i germi responsabili della malattia periodontale.^[1,4]

Ligosan® contiene il principio attivo doxiciclina, la cui efficacia è comprovata da numerosi studi e la cui azione batteriostatica si basa sull'inibizione della sintesi proteica ribosomiale batterica. Questo principio attivo svolge un'azione ad ampio spettro contro i germi responsabili della malattia periodontale (Figura 5) ed è stato dimostrato non generare resistenze in questi microrganismi.

Germi responsabili della malattia periodontale	MIC ₉₀ in vitro
<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i>	6 µg/mL
<i>Campylobacter rectus</i>	1 µg/mL
<i>Eikenella corrodens</i>	6 µg/mL
<i>Porphyromonas gingivalis</i>	1 µg/mL
<i>Prevotella intermedia</i>	3 µg/mL
<i>Tannerella forsythia</i>	<6 µg/mL

Fig. 5
Livelli di MIC₉₀ misurati in vitro per i 7 principali patogeni periodontali. I valori, da 1 a 6 µg/mL, rappresentano la quantità minima di doxiciclina necessaria ad inibire il 90% della carica batterica.

Contrastare efficacemente la crescita batterica.^[4]

L'azione di Ligosan® consente di ridurre sensibilmente la crescita batterica che riveste un ruolo di primo piano nell'eziopatogenesi della periodontite. Uno studio multicentrico randomizzato e in doppio cieco conferma che l'utilizzo di un gel al 14% di doxiciclina come terapia adiuvante nel trattamento della periodontite grave e moderata riduce maggiormente il numero di patogeni periodontali presenti prima dell'inizio della terapia rispetto al solo uso dello SRP (Figura 6).

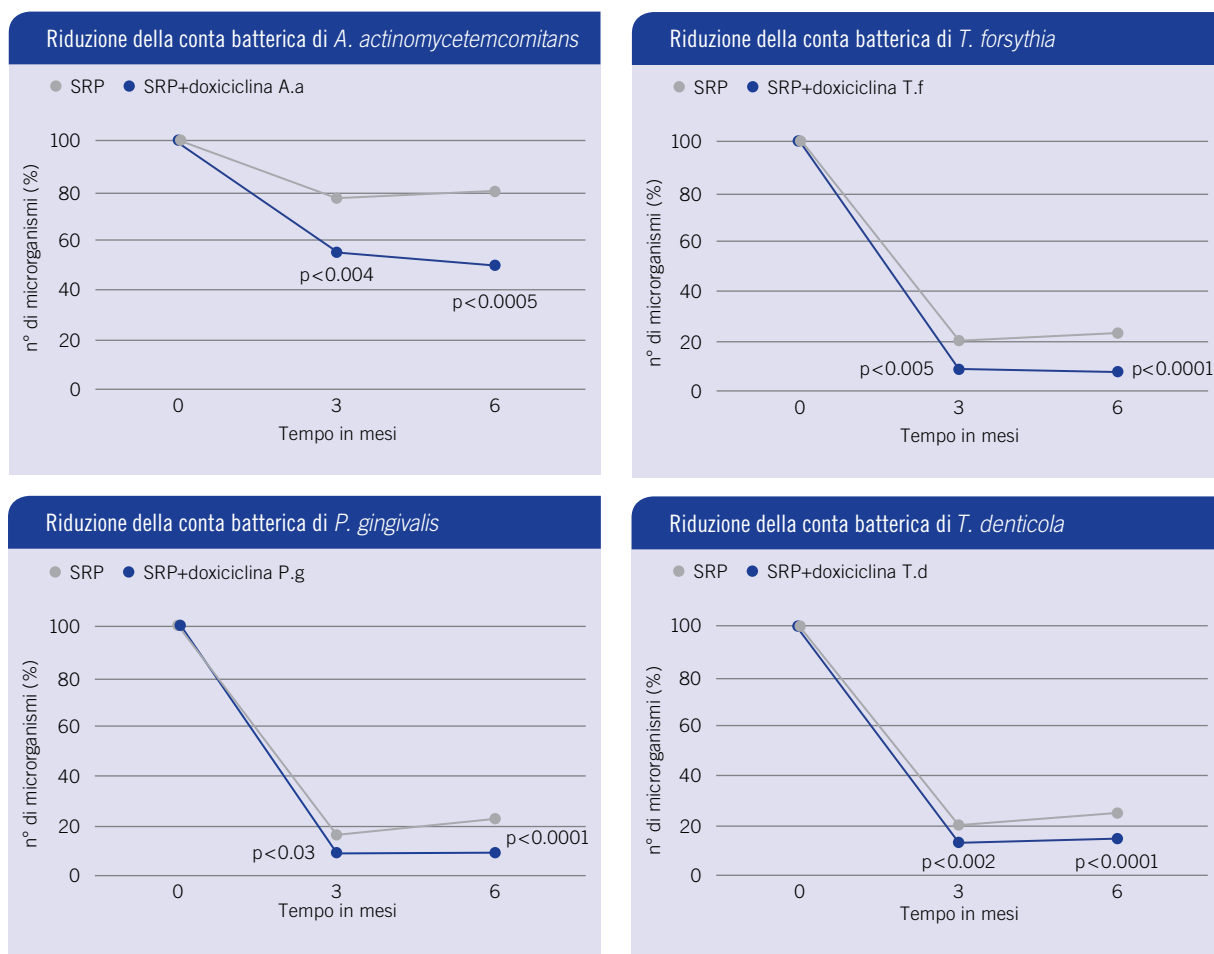


Fig. 6

I 4 grafici evidenziano la riduzione numerica dei principali patogeni periodontali dopo 3 e 6 mesi di trattamento in un gruppo di 111 pazienti o con il solo SRP (grigio), o con SRP e terapia antibiotica (gel al 14% di doxiciclina; blu). Come si vede, la diminuzione è più marcata e stabile nel tempo nei pazienti in terapia antibiotica locale.

Doppia azione con carico sistemico ridotto.

Un duplice meccanismo d'azione.^[5,6,7]

La doxiciclina non svolge soltanto un'azione antibatterica, perché i pazienti beneficiano di altri effetti terapeutici. Infatti, il principio attivo esercita anche un'azione antiinfiammatoria (Figura 7) i cui effetti si manifestano principalmente nei seguenti pattern biochimici:

- inibizione della collagenasi: in particolare delle proteine MMPs (metalloproteinasi della matrice tissutale) dei granulociti, mediante un meccanismo dipendente dalla loro capacità di legare gli ioni calcio e zinco.
- ripristino del riassorbimento osseo: grazie all'inibizione di citochine proinfiammatorie (IL-1 e TNF- α) che consente la normalizzazione dell'attività osteoblastica con conseguente produzione di collagene e rigenerazione del tessuto osseo.

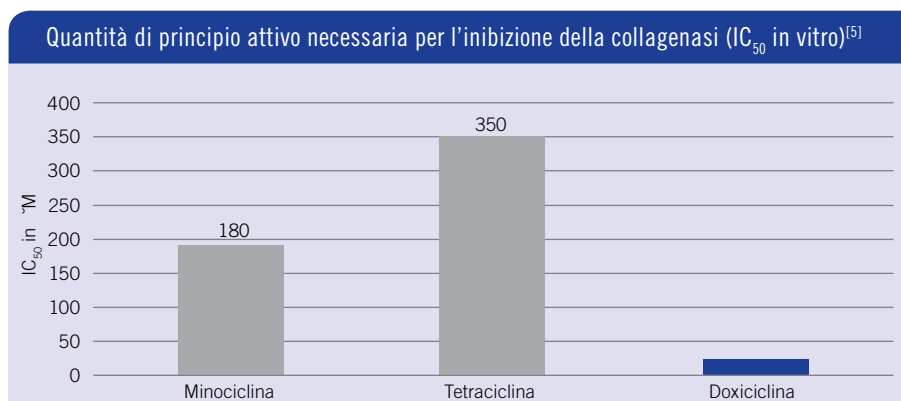


Fig. 7

Come si vede dal grafico, la doxiciclina possiede le più potenti proprietà antiinfiammatorie, mostrando un'attività anticollagenasi maggiore rispetto a tetraciclina (23 volte >) e minociclina (13 volte >).

Con questo test in vitro è stata misurata l'IC₅₀ rispetto alla collagenasi (concentrazione capace di inibire l'attività del 50% della collagenasi) delle principali tetracicline conosciute.

Maggiore sicurezza con un carico sistemico ridotto.^[8]

In seguito ad applicazione subgingivale del gel al 14% di doxiciclina possono essere misurate nel siero, per un breve intervallo di tempo, concentrazioni di principio attivo dipendenti dalla quantità di farmaco applicato. Ad esempio, durante il trattamento topico contemporaneo di 9 tasche periodontali, è stato dimostrato che la concentrazione massima dell'antibiotico misurata nel siero corrisponde a circa 1/3 di quella rilevabile dopo somministrazione sistemica (100-200 mg per via orale). I valori misurati dopo l'applicazione topica sono inoltre molto inferiori alla presunta concentrazione sierica efficace di antibiotico (Figura 8).

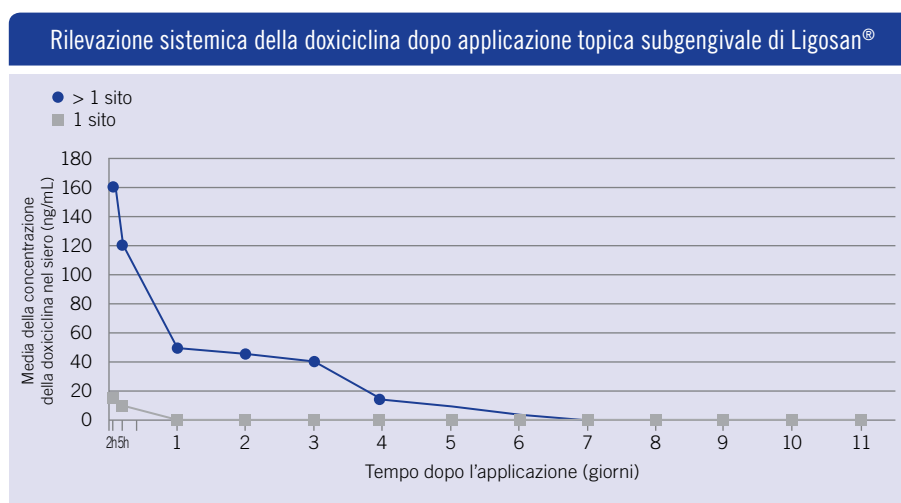


Fig. 8

Il grafico riporta la rilevazione sistemica dell'antibiotico dopo l'applicazione subgingivale di un gel al 14% di doxiciclina in 2 gruppi di 12 pazienti.

Nel 1° gruppo è stato trattato un solo sito in un dente (linea grigia), nel 2° più siti in 3-9 denti (linea blu).

Non-surgical periodontal therapy with adjunctive topical doxycycline: a double-blind randomized controlled multicenter study. (I). Study design and clinical results.

Eickholz P et al. J Clin Periodontol. 2002 Feb; 29(2): 108-17

Systemic detection of doxycycline after local administration.

Kim et al. Acta Odontologica Scandinavica. 2009; 67: 289–296

Pharmacokinetic profile of a locally administered doxycycline gel in crevicular fluid, blood, and saliva.

Kim T et al. J Periodontol. 2002; 73(11): 1285-91

Non-Surgical periodontal therapy with adjunctive topical doxycycline: a double-masked, randomized, controlled multicenter study. (II). Microbiological Results.

Ratka-Krüger et al. J Periodontol. 2005; 76(1): 66-74 Microbiological Study on Resistancy Development



Non-surgical periodontal therapy with adjunctive topical doxycycline: a double-blind randomized controlled multicenter study (I). Study design and clinical results.

Terapia non chirurgica della malattia periodontale mediante applicazione di un gel contenente doxiciclina: studio clinico, multicentrico, randomizzato e in doppio cieco - Disegno e risultati.

Eickholz P et al. J Clin Periodontol. 2002 Feb; 29(2): 108-17

Talvolta, la sola terapia meccanica della periodontite ("Scaling And Root Planing") non è sufficiente per ottenere la guarigione dalle reazioni infiammatorie presenti nelle tasche attive, con una conseguente riduzione della profondità di sondaggio delle tasche e di guadagno di livello di attacco clinico. In tali casi, in genere, si ricorre ad interventi chirurgici classici.

Se si migliorasse il successo clinico dello SRP, sarebbe possibile ricorrere alla terapia chirurgica solo per il trattamento delle tasche più profonde. In letteratura, ad esempio, è descritta l'efficacia della somministrazione di antibiotici topici come adiuvanti lo SRP.

Materiali e metodi

In uno studio clinico randomizzato in doppio cieco è stata valutata l'efficacia clinica dell'applicazione subgingivale di un gel biodegradabile al 14% di doxiciclina (il farmaco Ligosan®) in 111 pazienti affetti da periodontite moderata e grave trattati con la sola terapia meccanica. Tre diversi metodi di trattamento sono stati associati ad ognuno dei pazienti, per i quali a 3 denti con tasche di profondità ≥ 5 mm sono stati applicati rispettivamente SRP, SRP con placebo (VEH) ed SRP con gel di doxiciclina (DOXI). Dopo 3 e 6 mesi sono state condotte visite di controllo al fine di valutare due parametri clinici: la riduzione della profondità di sondaggio delle tasche ("Probing Pocket Depth" o PPD) ed il guadagno di livello di attacco clinico ("Vertical Relative Attachment Level" o RAL-V).

Table 5a. Change of clinical parameters (RAL-V, PPD, PII, GI, BOP) after 3 and 6 months					Table 5b. Pairwise comparisons of change of clinical parameters (RAL-V, PPD, PII, GI) after 3 and 6 months				
	SRP	VEH	DOXI	p-value		DOXI/SRP	p-value	DOXI/VEH	p-value
RAL-V/mm					RAL-V/mm				
3 months (110)	1.8±1.7	1.7±1.9	2.0±1.6	0.30	3 months (110)	0.22±1.81	0.21	0.25±1.76	0.15
6 months (108)	1.6±1.9	1.6±2.2	2.0±1.7	0.057	6 months (108)	0.38±1.78	0.027	0.37±1.84	0.038
PPD/mm					PPD/mm				
3 months (110)	-2.5±1.6	-2.6±1.5	-2.9±1.3	0.03	3 months (110)	0.43±1.62	0.006	0.29±1.77	0.085
6 months (108)	-2.4±1.4	-2.7±1.6	-3.1±1.2	0.002	6 months (108)	0.67±1.58	0.0001	0.44±1.67	0.0066
PII					PII				
3 months (110)	-0.2±1.0	-0.2±1.0	-0.2±1.0	0.95	3 months (110)	0.03±1.10	0.8	0.00±1.30	1.0
6 months (108)	-0.3±0.9	-0.2±1.1	-0.2±1.1	0.68	6 months (108)	0.08±0.98	0.38	0.02±1.06	0.86
GI					GI				
3 months (110)	-0.8±1.1	-1.0±1.2	-1.1±1.0	0.027	3 months (110)	0.33±1.20	0.005	0.12±1.32	0.35
6 months (108)	-1.0±1.1	-1.2±1.2	-1.3±1.0	0.08	6 months (108)	0.25±1.13	0.02	0.05±1.32	0.72
BOP%									
3 months (110)	-40	-50	-59						
6 months (118)	-48	-56	-64						

Tabelle originali tratte dall'Articolo (dati utilizzati per la Figura 2 a Pag.5). Nelle tabelle, in aggiunta a RAL-V e PPD, sono riportate alcune variabili di controllo misurate per ogni paziente e corrispondenti rispettivamente al Plaque Index (PII o "Indice di Placca"; mm), al Gingival Index (GI o "Indice Gengivale"; mm) e al Bleeding On Probing (BOP o "Sanguinamento al Sondaggio"; %).

Risultati

Già dopo 3 mesi emerge che il trattamento con il gel al 14% di doxiciclina determina una riduzione della PPD ed un aumento del RAL-V maggiori rispetto al solo SRP. Dopo 6 mesi sono stati rilevati risultati ancora migliori: un'ulteriore riduzione della PPD ($0,67 \pm 1,58$ mm) ed un RAL-V ancora più elevato ($0,38 \pm 1,78$ mm) rispetto al solo SRP; l'aumento, in entrambi i casi, è stato statisticamente significativo. Durante il periodo di osservazione di 6 mesi, un solo paziente nel gruppo SRP + gel ha manifestato un effetto collaterale (infiammazione locale).

Conclusioni

L'applicazione subgingivale di Ligosan® si è dimostrata sicura e ha consentito di ottenere, rispetto alla sola terapia meccanica (ed anche al placebo), una maggiore riduzione dei parametri clinici dopo 6 mesi. Grazie all'applicazione topica adiuvante della doxiciclina si potrebbe quindi spostare il valore soglia per le terapie chirurgiche della malattia periodontale a tasche più profonde di 5 mm.

Systemic detection of doxycycline after local administration.

Rilevamento dell'esposizione sistemica della doxiciclina in seguito a somministrazione topica

Kim et al. Acta Odontologica Scandinavica. 2009; 67: 289–296

L'applicazione subgingivale di sostanze ad azione antibiotica rappresenta un trattamento coadiuvante nella riduzione dei microrganismi patogeni nelle tasche periodontali. L'utilizzo topico riduce al minimo l'esposizione sistemica dell'organismo ma, in caso di somministrazione del principio attivo in più tasche, è possibile che una determinata quantità del preparato passi nel circolo ematico.

Materiali e metodi

In uno studio clinico, è stata misurata la concentrazione di doxiciclina nel siero dopo applicazione subgingivale di un gel biodegradabile a base di doxiciclina al 14% (il farmaco Ligosan®). A pazienti di un protocollo di richiamo con tasche periodontali persistenti o ricorrenti, e affetti da periodontite cronica generalizzata (profondità tasche ≥ 5 mm), è stato applicato il gel a livello subgingivale su molteplici denti (da 3 a 9 per 12 pazienti) o su un solo dente (sempre per 12 pazienti). La concentrazione di doxiciclina è stata misurata nel Fluido Crevicolare Gingivale (FCG), nella saliva e nel siero sia prima della terapia che entro un intervallo di tempo di 11 giorni dopo l'applicazione del farmaco.

Risultati

I valori sierici di doxiciclina sono risultati inferiori al limite di rilevazione fino a 5 ore dopo l'applicazione per il gruppo con un unico sito in esame (ad eccezione di un paziente) e per il gruppo con molteplici siti in esame (ad eccezione di 6 pazienti). In quest'ultimo gruppo, la concentrazione media massima di doxiciclina è risultata circa 10 volte superiore rispetto all'altro gruppo (Table IV).

Table IV. Doxycycline concentration in serum after subgingival application MULTISITE vs. UNISITE.						
Evaluation time	n	Mean (ng/ml)		SD (ng/ml)		
		MULTISITE	UNISITE	MULTISITE	UNISITE	
Baseline	12	0.0	0.0	0.0	0.0	n.s.
2 h	12	160.8	15.25	236.9	52.8	n.s.
5 h	12	119.8	13.0	136.1	45.5	n.s.
1 d	12	49.4	0.0	72.7	0.0	p=0.039
2 d	12	45	0.0	105.3	0.0	n.s.
3 d	12	40	0.0	94.2	0.0	n.s.
4 d	12	14.9	0.0	51.6	0.0	n.s.
7 d	12	0.0	0.0	0.0	0.0	n.s.
9 d	12	0.0	0.0	0.0	0.0	n.s.
11 d	12	0.0	0.0	0.0	0.0	n.s.

Tabella originale tratta dall'Articolo (dati utilizzati per la Figura 8 a Pag.9).

Conclusioni

In seguito ad applicazione subgingivale del gel a base di doxiciclina possono essere misurate nel siero, per un breve intervallo di tempo, concentrazioni di doxiciclina dipendenti dalla quantità di farmaco somministrata. Anche nel trattamento contemporaneo di 9 tasche, la concentrazione di doxiciclina sierica massima è risultata corrispondente a circa 1/3 della concentrazione massima del principio attivo presente dopo somministrazione sistemica (100–200 mg per via orale). In generale, i valori misurati dopo l'applicazione topica sono stati molto inferiori alla presunta concentrazione efficace di antibiotico nel siero.

Pharmacokinetic profile of a locally administered doxycycline gel in crevicular fluid, blood, and saliva.

Farmacocinetica di un gel topico a base di doxiciclina nel fluido crevicolare gengivale, nel sangue e nella saliva

Kim T et al. J Periodontol. 2002; 73(11): 1285-91

L'eziologia della periodontite comprende l'infezione batterica dovuta all'accumulo di germi patogeni nelle tasche periodontali, perciò la riduzione di questi microrganismi è fondamentale per il successo terapeutico nella cura della malattia. Sulla base di queste conoscenze, diversi antibiotici topici sono stati applicati direttamente nelle tasche, allo scopo di ridurre gli effetti collaterali sistemici causati dalla somministrazione orale.

Un problema legato alla somministrazione di antibiotici topici può essere rappresentato dalla rapida clearance del principio attivo dalla tasca periodontale. Per tale ragione, l'obiettivo del seguente studio è stato valutare il profilo di dissoluzione di un gel biodegradabile a base di doxiciclina al 14% (il farmaco Ligosan®) nel Fluido Crevicolare Gengivale (FCG), nella saliva e nel siero dopo sua applicazione subgengivale.

Materiali e metodi

In 20 pazienti inseriti in un protocollo di richiamo, una tasca periodontale persistente o recidivante (≥ 5 mm) è stata trattata con il gel a base di doxiciclina. Prima dell'inizio della terapia, e per circa 2 settimane dopo l'applicazione del gel, è stata misurata la concentrazione di antibiotico nel FCG, nella saliva e nel siero.

Risultati

In seguito all'applicazione subgengivale del gel contenente doxiciclina, è stato possibile misurare concentrazioni medie di principio attivo:

- maggiori 16 µg/mL nel FCG per 12 giorni (Figura 3).
- inferiori al limite di rilevazione nella saliva già 3 giorni dopo la terapia.
- inferiori al limite di rilevazione nel siero fino a 3 giorni dopo l'applicazione del gel (fatta eccezione per un paziente).

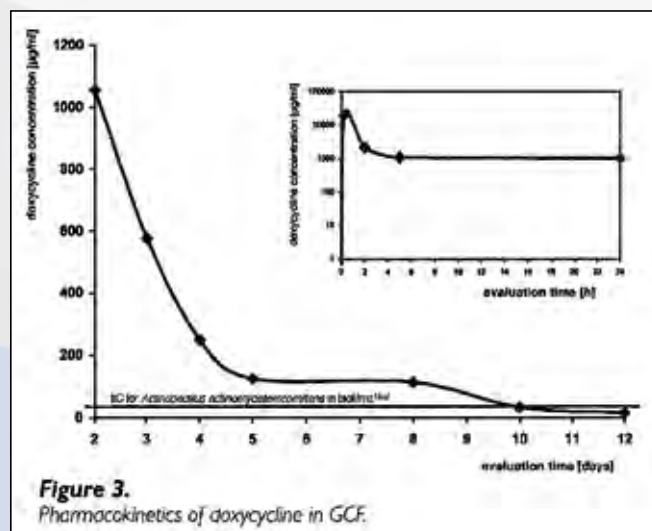


Figura originale tratta dall'Articolo (dati utilizzati per la Figura 4 a Pag.7).

Conclusioni

L'azione antibiotica del gel al 14% di doxiciclina è rimasta limitata prevalentemente al sito di applicazione. Durante i 12 giorni considerati, nel FCG è stata misurata una concentrazione media di doxiciclina > 16 µg/mL. La forma farmaceutica analizzata possiede quindi proprietà farmacocinetiche che consentono di ottenere una concentrazione di principio attivo sufficientemente elevata per almeno 1 settimana senza dover ripetere l'applicazione.

Non-Surgical periodontal therapy with adjunctive topical doxycycline: a double-masked, randomized, controlled multicenter study. (II). Microbiological Results.

Terapia non chirurgica della periodontite mediante applicazione di un gel a base di doxiciclina: studio clinico multicentrico, randomizzato, in doppio cieco. II. Risultati delle analisi microbiologiche.

Ratka-Krüger et al. J Periodontol. 2005; 76(1): 66-74 Microbiological Study on Resistancy Development

La placca batterica, insieme ad altri fattori, riveste un ruolo chiave nell'eziopatogenesi e nel decorso della malattia periodontale. Come supporto alla pulizia meccanica delle superfici radicolari mediante "Scaling and Root Planing", l'applicazione coadiuvante di antibiotici topici costituisce una possibilità aggiuntiva di contrastare la flora subgingivale responsabile della patologia.

Materiali e metodi

In uno studio clinico multicentrico randomizzato in doppio cieco è stata valutata l'efficacia clinica dell'applicazione subgingivale di un gel biodegradabile al 14% di doxiciclina (il farmaco Ligosan®) in 111 pazienti affetti da periodontite moderata e grave trattati con la sola terapia meccanica. Per ogni paziente, a 3 denti con tasche di profondità ≥ 5 mm sono stati associati 3 diversi metodi di trattamento: SRP, SRP con placebo (VEH) e SRP con gel di doxiciclina (DOXI). Prima e dopo l'inizio della terapia sono stati prelevati campioni di placca subgingivale per l'analisi quantitativa di *Aggregatibacter Actinomycetemcomitans* (Aa), *Tannerella forsythia* (Tf), *Porphyromonas gingivalis* (Pg) e *Treponema denticola* (Td). Inoltre, i campioni (n = 60) sono stati analizzati per valutare lo sviluppo di un'eventuale resistenza.

Risultati e conclusioni

La riduzione più marcata di tutti e quattro i germi patogeni della placca batterica periodontale (Aa, Tf, Pg, Td) è stata raggiunta 3 mesi dopo l'applicazione subgingivale del gel di doxiciclina (Table I). Anche dopo 6 mesi è stato riscontrato un numero di germi nettamente inferiore nei campioni di placca del gruppo trattato con l'antibiotico rispetto al gruppo trattato soltanto con SRP; inoltre, nei campioni analizzati non è stata osservata resistenza alla doxiciclina dopo l'applicazione del farmaco topico.

Table 1.
Bacteria Counts (log 10; mean $\pm$ SD)

	Baseline (T0)	3 Months (T3)	Difference (T3-T0)	6 Months (T6)	Difference (T6-T0)
<i>A. actinomycetemcomitans</i>					
SRP	3.60 $\pm$ 0.56	3.49 $\pm$ 0.48	-0.11	3.50 $\pm$ 0.52	-0.10
VEH	3.60 $\pm$ 0.54	3.39 $\pm$ 0.33	-0.21	3.37 $\pm$ 0.24	-0.23
DOX	3.64 $\pm$ 0.58	3.38 $\pm$ 0.35	-0.26	3.33 $\pm$ 0.16	-0.31
SRP vs. DOX*	P = 0.32		P = 0.004†		P = 0.0005†
SRP vs. VEH*	P = 0.23		P = 0.053		P = 0.029†
DOX vs. VEH*	P = 0.74		P = 1.0		P = 0.27
<i>T. forsythensis</i>					
SRP	5.57 $\pm$ 0.84	4.86 $\pm$ 0.79	-0.71	4.95 $\pm$ 0.80	-0.62
VEH	5.68 $\pm$ 0.84	4.82 $\pm$ 0.80	-0.86	4.80 $\pm$ 0.82	-0.88
DOX	5.61 $\pm$ 0.84	4.58 $\pm$ 0.66	-1.03	4.56 $\pm$ 0.66	-1.05
SRP vs. DOX‡	P = 0.18		P = 0.005†		P = 0.0001†
SRP vs. VEH‡	P = 0.06		P = 0.92		P = 0.08
DOX vs. VEH‡	P = 0.31		P = 0.035†		P = 0.036†
<i>P. gingivalis</i>					
SRP	5.77 $\pm$ 1.14	5.00 $\pm$ 0.91	-0.71	5.11 $\pm$ 1.03	-0.66
VEH	5.84 $\pm$ 1.11	4.85 $\pm$ 0.85	-0.86	4.87 $\pm$ 0.92	-0.97
DOX	5.81 $\pm$ 1.15	4.80 $\pm$ 0.86	-1.01	4.77 $\pm$ 0.88	-1.04
SRP vs. DOX†	P = 0.63		P = 0.025†		P = 0.0001†
SRP vs. VEH†	P = 0.46		P = 0.12		P = 0.0017†
DOX vs. VEH†	P = 0.50		P = 0.81		P = 0.59
<i>T. denticola</i>					
SRP	5.58 $\pm$ 0.84	4.88 $\pm$ 0.57	-0.70	4.97 $\pm$ 0.80	-0.61
VEH	5.55 $\pm$ 0.91	4.71 $\pm$ 0.70	-0.84	4.76 $\pm$ 0.72	-0.75
DOX	5.49 $\pm$ 0.89	4.61 $\pm$ 0.64	-0.88	4.65 $\pm$ 0.70	-0.84
SRP vs. DOX‡	P = 0.19		P = 0.0015†		P = 0.0001†
SRP vs. VEH‡	P = 0.88		P = 0.06		P = 0.011†
DOX vs. VEH‡	P = 0.24		P = 0.43		P = 0.25

* Simple sign test.

† Significantly different between groups.

‡ Wilcoxon paired difference test for dependent samples.

Tabella originale tratta dall'Articolo (dati utilizzati per la Figura 6 a Pag.8). In questa tabella sono riportati anche i dati ricavati dal confronto SRP/Placebo e DOX/Placebo per le 4 specie batteriche analizzate.

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ligosan 140 mg/g gel periodontale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 g di gel periodontale contiene 140 mg di doxiciclina equivalente a 161,5 mg di doxiciclina iclato.

1 cartuccia cilindro preriempita con 260 mg di gel periodontale contiene 36,40 mg di doxiciclina.

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Gel periodontale.

Gel giallo non trasparente.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento della periodontite cronica e aggressiva negli adulti, con profondità delle tasche ≥ 5 mm, in aggiunta al trattamento non chirurgico convenzionale della periodontite.

Fare riferimento alle linee guida ufficiali sull'uso appropriato degli agenti antibatterici.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose di Ligosan utilizzata dipende dalla dimensione, forma e profondità delle tasche periodontali.

Popolazione pediatrica

Ligosan è controindicato nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni (vedere paragrafo 4.3).

Modo di somministrazione

Per uso periodontale.

Ligosan deve essere applicato esclusivamente dai professionisti del settore dentale nelle tasche periodontali usando il dispositivo dedicato (uso periodontale).

L'applicazione deve proseguire fino a che sulla linea gengivale compare del gel in eccesso, indicando che la tasca è stata completamente riempita con il gel. Il gel in eccesso può essere rimosso con la punta di una salvietta di carta o con un batuffolo di cotone inumidito.

Per 7 giorni dopo il trattamento con Ligosan, nella zona trattata è necessario evitare qualsiasi pulizia meccanica dei denti, diversa dallo spazzolare la zona occlusale dei denti e la lingua.

Per informazioni dettagliate sull'applicazione di Ligosan, vedere il paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ligosan è controindicato in caso di:

- ipersensibilità al principio attivo doxiciclina, ad altri antibiotici tetraciclinici o ad uno qualsiasi degli eccipienti indicati nel paragrafo 6.1.
- pazienti trattati con antibiotici sistemici prima o durante il trattamento della periodontite.
- gravidanza ed allattamento.
- bambini e adolescenti.
- pazienti ad alto rischio di sviluppo di porfiria acuta.
- pazienti con grave compromissione epatica.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Il trattamento con antibiotici tetraciclinici è potenzialmente associato ad un aumento della sensibilità alla luce e può causare reazioni di ipersensibilità a seguito di esposizione alla luce. In caso di qualsiasi comparsa di reazioni cutanee, per esempio arrossamento della pelle, il trattamento deve essere interrotto.

Precauzioni

Nei pazienti con compromissione epatica o trattati con prodotti

medicinali epatotossici, gli antibiotici tetraciclinici come la doxiciclina devono essere impiegati con precauzione.

Nei pazienti con compromissione renale, può verificarsi un accumulo di antibiotici tetraciclinici, che può causare tossicità epatica. È improbabile che questi effetti si manifestino a seguito del trattamento con Ligosan, in quanto è stato riscontrato un livello plasmatico molto basso di doxiciclina dopo il trattamento con questo medicinale.

Nei pazienti con anamnesi di pregressa infezione da candida, il trattamento con doxiciclina può aumentare il rischio di infezioni orali da candida. Come negli altri antibiotici, l'uso di Ligosan può creare un aumento della resistenza dei microrganismi (compresi i funghi) alle tetracicline.

Gli antibiotici tetraciclinici possono ridurre l'attività protrombinica plasmatica. Pertanto, se i pazienti sono in trattamento contemporaneo con anticoagulanti, potrebbe essere necessario ridurre il dosaggio dell'anticoagulante. Anche se è improbabile che questo effetto si manifesti durante il trattamento con Ligosan a causa dei bassi livelli di doxiciclina plasmatici, questi pazienti devono essere trattati con particolare attenzione.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Essendo possibile un'interazione dei principi attivi batteriostatici con l'effetto battericida degli antibiotici betalattamici, la somministrazione contemporanea di doxiciclina in pazienti sottoposti a trattamento con antibiotici betalattamici non è raccomandata.

La somministrazione contemporanea di tetracicline e di un'anestesia con metossiflurano può causare un'insufficienza renale fatale.

La doxiciclina può aumentare l'effetto tossico della ciclosporina A. L'esposizione sistemica alla doxiciclina dopo il trattamento con Ligosan è molto bassa. In considerazione dei bassi livelli plasmatici di doxiciclina dopo il trattamento con Ligosan, è improbabile che le interazioni sistemiche summenzionate si manifestino.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non sono disponibili dati, se non limitati (meno di 300 esiti di gravidanze), sull'uso di Ligosan in gravidanza.

Studi su animali hanno evidenziato che le tetracicline attraversano la barriera placentare e sono rilevabili nel tessuto fetale, potendo causare tossicità dello sviluppo, che frequentemente si manifesta con ritardo dell'osteogenesi.

Segni di embriotossicità sono stati osservati negli animali trattati con tetracicline durante i primi mesi di gravidanza.

L'uso di antibiotici tetraciclinici durante lo sviluppo dentario può causare uno scolorimento permanente dei denti e difetti dello smalto dentale (vedere paragrafo 5.3).

Come misura precauzionale è preferibile evitare l'uso di Ligosan in gravidanza.

Allattamento

La doxiciclina viene escreta nel latte materno. Ligosan non deve essere usato durante l'allattamento, in quanto non è possibile escludere rischi per il bambino.

Fertilità

Non esistono dati sui possibili effetti della doxiciclina sulla fertilità maschile o femminile.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Ligosan non altera la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

La frequenza degli effetti indesiderati è definita come segue:

Molto comuni ($\geq 1/10$)

Comuni ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Non comuni ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Rari ($> 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Molto rari ($\leq 1/10.000$) e

non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Reazioni avverse segnalate nello studio clinico:

Non comuni: gonfiore delle gengive e sapore simile a quello della gomma da masticare.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Frequenza non nota: Reazioni di ipersensibilità (orticaria, edema angioneurotico, anafilassi, porpora allergica).

È da segnalare la possibilità di allergia crociata tra il gruppo delle tetracicline.

Gli effetti indesiderati riportati a seguito di assunzione orale di doxiciclina non sono qui indicati.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite l'Agenzia Italiana del Farmaco, sito web:

<https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Non è prevedibile un sovradosaggio acuto. In caso di un sovradosaggio di Ligasan, rimuovere il quantitativo in eccesso dalla tasca periodontale.

La tossicità acuta della doxiciclina è bassa anche dopo assunzione orale di molteplici dosi convenzionali per il trattamento sistemico. In caso di sovradosaggio accidentale, l'assorbimento gastrointestinale può essere impedito mediante la somministrazione di antiacidi o di sali contenenti magnesio o calcio. Se necessario, intraprendere altre misure di supporto generali. La doxiciclina non può essere eliminata con la dialisi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: antinfettivi e antisettici per trattamento orale locale, Codice ATC: A01AB22

La doxiciclina è un antibiotico tetraciclinico semisintetico ad ampio spettro. L'azione batteriostatica della doxiciclina si basa sull'inibizione della sintesi proteica ribosomiale.

In uno studio multicentrico randomizzato, in doppio cieco, condotto in modalità split-mouth, pazienti adulti con malattia periodontale non trattata e ricorrente da moderata a grave sono stati sottoposti a valutazione 3 e 6 mesi dopo un singolo trattamento di scaling/root planing (SRP) con applicazione di gel di doxiciclina (gruppo doxiciclina), di SRP con applicazione di gel placebo (gruppo gel placebo) o di solo scaling/root planing (gruppo di controllo o riferimento). Tre diverse modalità di trattamento sono state assegnate in modo randomizzato a 3 denti di test. L'endpoint primario per l'effetto terapeutico era la differenza del cambiamento della profondità relativa verticale del livello di attacco epiteli-connettivale (RAL-V) fra il gruppo di controllo e quello doxiciclina. Un miglioramento di 0,5 mm della RAL-V nel gruppo doxiciclina rispetto a quello di controllo era considerato come clinicamente rilevante. Gli endpoint secondari interessavano il sondaggio della profondità delle tasche e i parametri microbiologici.

Risultati del trattamento (popolazione ITT)

Gruppi di trattamento	Profondità relativa verticale del livello di attacco epiteli-connettivale (RAL) in mm		Riduzione della profondità delle tasche in mm	
	3 mesi (n=110)	6 mesi (n=108)	3 mesi (n=110)	6 mesi (n=108)
SRP+gel doxiciclina	2,0 ± 1,6	2,0 ± 1,7	-2,9 ± 1,3	-3,1 ± 1,2
SRP+gel placebo	1,7 ± 1,9	1,6 ± 2,2	-2,6 ± 1,5	-2,7 ± 1,6
SRP controllo	1,8 ± 1,7	1,6 ± 1,9	-2,5 ± 1,6	-2,4 ± 1,4
Valutazione statistica (ANOVA per analisi delle misure ripetute secondo Huynh & Feldt)				
SRP vs. SRP+gel doxiciclina	p = 0,21	p = 0,027	p = 0,006	p = 0,0001
Placebo vs. SRP+gel doxiciclina	p = 0,15	p = 0,038	p = 0,085	p = 0,0066
n = numero di pazienti SRP = scaling/root planing				

Lo studio pivotal ha evidenziato che un singolo trattamento con Ligasan dei pazienti con malattia periodontale ha ridotto i livelli di *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* e *Treponema denticola* nella placca gengivale. In tutti i gruppi di test è stata osservata una riduzione dalla baseline al mese 3, successivamente sono stati osservati solo cambiamenti minori.

Meccanismi di resistenza

Una resistenza alla doxiciclina può basarsi sui seguenti meccanismi:

- Nella maggior parte dei casi la resistenza si basa sulla presenza di pompe di efflusso, che espellono attivamente le tetracicline fuori dalla cellula batterica.
- Come ulteriore meccanismo vengono indicate le proteine di protezione ribosomiale, che inibiscono il collegamento fra la doxiciclina e il ribosoma.
- Un meccanismo raro è l'inattivazione enzimatica della doxiciclina.

Esiste una resistenza crociata fra la doxiciclina e le altre tetracicline. I ceppi con sensibilità intermedia/resistenza alle tetracicline possono essere sensibili alla doxiciclina.

Per i patogeni periodontali sospetti, i livelli MIC₉₀ *in vitro* riportati per la doxiciclina variano da 1 a 6 µg/ml. Il livello MIC₉₀ massimo riportato *in vitro* è pari a 32 µg/ml. *In vivo* i livelli di doxiciclina inizialmente sono 60 volte più elevati dei livelli massimi riportati e 8 giorni dopo il trattamento il livello è ancora ca. 4 volte superiore.

Livelli MIC ₉₀ dei germi patogeni periodontali:	
<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

L'effetto terapeutico principale del trattamento della malattia periodontale con doxiciclina si basa sull'effetto antibatterico. Tuttavia, si ritiene che la doxiciclina eserciti effetti aggiuntivi che

possono contribuire al miglioramento clinico. Fra questi, si ritiene che siano rilevanti l'effetto di inibizione della collagenasi, che appare più pronunciato nella collagenasi dei granulociti, l'effetto antinfiammatorio e l'inibizione del riassorbimento osseo. Si ritiene che questi effetti migliorino la malattia periodontale.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo il trattamento con doxiciclina, in 20 pazienti, sono stati determinati livelli di concentrazione di doxiciclina nel fluido crevicolare gengivale (GCF), nella saliva e nel siero.

I risultati di questi studi possono essere riassunti come segue: entro le prime 5 ore dopo l'applicazione, la concentrazione di doxiciclina nel GCF (massimo dopo 15 min: $19,97 \pm 5,85$ mg/ml) e nella saliva (massimo dopo 15 min: $17,83 \pm 2,84$ mg/ml) era simile. Successivamente, la concentrazione di doxiciclina nella saliva è diminuita ($28,90 \pm 19,44$ µg/ml dopo 3 giorni) rispetto alla concentrazione nel GCF ($577,41 \pm 127,34$ µg/ml dopo 3 giorni).

Dopo applicazione sottogengivale di Ligosan, i livelli medi di doxiciclina nel GCF erano superiori a 16 µg/ml, rimanendo costanti per almeno 12 giorni.

I livelli sierici di doxiciclina erano inferiori al limite di rilevabilità (50 ng/ml).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli effetti negli studi non clinici sono stati osservati solo ad esposizioni considerate sufficientemente superiori all'esposizione umana massima, indicando una scarsa rilevanza dell'uso clinico, in particolare tenendo conto della via di somministrazione della dose di Ligosan somministrata.

Uno studio di 18 mesi, condotto sul ratto non ha evidenziato alcun potenziale carcinogenico della doxiciclina.

Studi sulla teratogenicità eseguiti su diverse specie (ratti, topi, scimmie, conigli) non hanno evidenziato alcuna malformazione congenita. Nei feti, dal 4° mese in avanti, sono stati osservati scolorimento dei denti, difetti dello smalto dentario e ritardo dell'osteogenesi.

La doxiciclina e in parte l'eccepiante polietilenglicole-DL-lattide/copolimero di glicolide vengono gradualmente eluiti dal gel. Gli altri eccepianti degradano per glicolisi, formando prodotti finali la cui sicurezza è stata stabilita, come glicole etilenico, acido glicolico e acido lattico.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccepianti

Poliglicolide

Macrogol-DL-lattide/copolimero di glicolide (alta viscosità)

Macrogol-DL-lattide/copolimero di glicolide (bassa viscosità)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

Dopo la prima apertura della busta laminata: usare immediatamente.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare la cartuccia cilindro in frigorifero (2°C - 8°C)

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Cartucce cilindro preriempite composte da cilindro in poliammide, stantuffo in LDPE e cappuccio in copolimero di etilene vinilacetato. Le cartucce sono confezionate in pellicola in alluminio sigillata a caldo, che contiene anche una piccola busta di gel di silice come essiccante.

Confezioni: 2, 4, 8, 10 o 16 cartucce cilindro preriempite con 260

mg di gel periodontale.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Ligosan deve essere somministrato esclusivamente usando la cartuccia cilindro preriempita con il prodotto e l'apposita pistola. Le cartucce cilindro sono monouso.

- Estrarre la busta laminata dal frigorifero 20 minuti prima dell'inizio del trattamento. Non aprire la busta laminata per consentire un corretto adattamento alla temperatura ambiente e per evitare umidità a causa di formazione di acqua di condensa. Aprire la busta laminata sigillata immediatamente prima dell'uso ed estrarre la cartuccia cilindro che contiene il gel. Non usare il medicinale se la busta laminata che contiene la cartuccia cilindro è danneggiata.
- Inserire la cartuccia cilindro nell'apposita pistola e rimuovere il cappuccio dalla punta dell'ugello della cartuccia.
- Premere sull'impugnatura della pistola per cartuccia fino a che il gel fuoriesce dalla punta dell'ugello della cartuccia.
- Il medicinale è ora pronto per essere applicato.
- Pulire e asciugare la tasca periodontale come di consueto.
- Inserire con precauzione la punta dell'ugello della cartuccia nella tasca periodontale. Posizionare la punta dell'ugello della cartuccia alla base della tasca e premere sull'impugnatura della pistola per cartuccia per fare uscire il gel. Rimuovere lentamente la punta dell'ugello della cartuccia dalla tasca periodontale continuando a far uscire il gel. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Kulzer GmbH
Leipziger Straße 2
63450 Hanau
Germania

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

A.I.C. n° 042811012 (2 cart.)
A.I.C. n° 042811024 (4 cart.)
A.I.C. n° 042811036 (8 cart.)
A.I.C. n° 042811048 (10 cart.)
A.I.C. n° 042811051 (16 cart.)

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 28/10/2013

Data del rinnovo più recente: 05/06/2021

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Giugno 2021

11. CLASSIFICAZIONE AI FINI DELLA RIMBORSABILITÀ

Classe C

12. CLASSIFICAZIONE AI FINI DELLA FORNITURA

USPL

13. PREZZO DI VENDITA AL PUBBLICO

179,30 € (IVA inclusa) in vigore da gennaio 2023

Bibliografia

[1] *RCP di prodotto – Revisione Luglio 2017.*

[2] Eickholz P. et Al. – *J Clin Periodontol*, 2002; 29(2):108-117.

“Non-surgical periodontal therapy with adjunctive topical doxycycline: a double-blind randomized controlled multicenter study. I. Study design and clinical results.”

[3] Kim T. et Al. – *J Periodontol*, 2002; 73(11):1285-1291.

“Pharmacokinetic Profile of a Locally Administered Doxycycline Gel in Crevicular Fluid, Blood and Saliva.”

[4] Ratka-Kruger P. et Al. – *J Periodontol*, 2005; 76(1):66-74.

“Non-Surgical Periodontal Therapy With Adjunctive Topical Doxycycline: A Double Masked, Randomized, Controlled Multicenter Study. II. Microbiological Results.”

[5] Burns FR. et Al. – *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 1989; 30: 1569-1575.

“Inhibition of Purified Collagenase from Alkali-Burned Rabbit Corneas.”

Table 3. Inhibitor potencies by HPLC assay	
<i>Inhibitor</i>	<i>IC₅₀</i>
I Thiol synthetic peptide	100 nM
II Carboxyl synthetic peptide	22 µM
III Doxycycline	15 µM
IV Minocycline	190 µM
V Tetracycline	350 µM
VI Cysteine	370 µM
VII Acetylcysteine	2.7 mM
VIII Ascorbic acid	No inhibition

Tabella originale tratta dall'Articolo (dati utilizzati per il Grafico 7 a Pag.9).

[6] Metzger Z. et Al. – *International Endodontic Journal*, 2008; 41: 303-309.

“Low-dose doxycycline inhibits bone resorption associated with apical periodontitis.”

[7] Preshaw PM. et Al. – *J Clin Periodontol*, 2004; 31:697-707.

“Subantimicrobial dose doxycycline as adjunctive treatment for periodontitis. A review.”

[8] Kim T. et Al. – *Acta Odontologica Scandinavica*, 2009; 67:289-296.

“Systemic detection of doxycycline after local administration.”

Kulzer srl

Via Console Flaminio, 5/7
20134 Milano

Tel. 02 210094.1

info-italy@kulzer-dental.com

kulzer-dental.it