

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Levofloxacin/Dexamethason (Ducressa®)

Santen GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 27.01.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	10
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	10
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	11
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2.....	12
2.4 Referenzliste für Modul 2	12

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	11
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
DNS	Desoxyribonukleinsäure
mg	Milligramm
ml	Milliliter
mRNS	Messenger-Ribonukleinsäure
MSSA	Methicillin resistente Staphylokokkus aureus
PZN	Pharmazentralnummer

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen oder Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Levofloxacin und Dexamethason
Handelsname:	Duressa
ATC-Code:	S01CA01

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
16719093	2203683.00.00	1 mg/ml + 5 mg/ml (Dexamethason + Levofloxacin)	1 x 5 ml

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Bei dem Arzneimittel Ducressa® Augentropfen handelt es sich um eine fixe Kombination des Antibiotikums Levofloxacin (als Levofloxacinhemihydrat) und des Glukokortikoids Dexamethason (als Dexamethason-Natriumphosphat) für die lokale Anwendung am Auge „zur Vorbeugung und Behandlung von Entzündungen und zur Vorbeugung von Infektionen im Zusammenhang mit Kataraktoperationen bei Erwachsenen“ (Santen 2020). Die Wirkung dieses Arzneimittels setzt sich aus einer antibiotischen Komponente (Levofloxacin) und einer antiinflammatorischen Komponente (Dexamethason) zusammen. Die Wirkmechanismen beider Wirkstoffe werden unter besonderer Berücksichtigung ophthalmologischer Aspekte zunächst separat dargestellt. In einem weiteren Abschnitt wird anschließend auf die Effekte bei einer kombinierten lokalen Anwendung am Auge eingegangen.

Ergänzend erfolgt eine Abgrenzung von Levofloxacin gegenüber dem Aminoglykosid-Antibiotikum Tobramycin, das in Kombination mit Dexamethason ebenfalls in demselben Anwendungsgebiet eingesetzt wird (Novartis 2019). Tobramycin plus Dexamethason stellen in dem vorliegenden Dossier auch die zweckmäßige Vergleichstherapie dar.

Levofloxacin

Levofloxacin, das aktive L-Enantiomer von Ofloxacin, gehört zur Antibiotikaklasse der Fluorchinolone (Keating 2009). Fluorchinolone hemmen die bakterielle DNS-Gyrase (Topoisomerase vom Typ II) und die Topoisomerase IV (Drlica 1999; Keating 2009). Bakterien (Prokaryoten) benötigen die DNS-Gyrasen für die Replikation und Transkription der DNS. Dieses Enzym entwindet die verdrillte DNS-Doppelhelix und macht auf diese Weise die DNS-Stränge für die Enzyme, die zur DNS-Replikation benötigt werden, zugänglich. Nach der DNS-Entwindung können diese Enzyme mit den entsprechenden DNS-Strukturen in Kontakt treten und die Replikation und Transkription einleiten. Die Topoisomerase IV katalysiert die Aufteilung der DNS nach der Replikation in zwei separate Tochterstränge.

Bei der Gyrase handelt es sich um ein essentielles prokaryotisches Enzym, über das ausschließlich Bakterien verfügen (Keating 2009). Sie eignet sich deshalb gut als Zielstruktur für die antibiotische Therapie, da die Effekte solcher Antibiotika auf humane Zellen und Strukturen begrenzt sind.

Wirkenspektrum

Levofloxacin zeigte in vitro eine breite antibakterielle Aktivität (Keating 2009) gegen zahlreiche grampositive und gramnegative Bakterien (Anderson 2008). Diese antibakterielle Aktivität wurde auch in speziellen Untersuchungen von okulären Isolaten gezeigt (Keating 2009). Das Wirkungsspektrum gegen okuläre Pathogene umfasst aerobe grampositive Mikroorganismen (z. B. *S. aureus* MSSA, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, Streptokokken der Viridans-Gruppe), aerobe gramnegative Bakterien (z. B. *E. coli*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *P. aeruginosa* Gemeinschaftsisolate) und sonstige Organismen (z. B. *Chlamydia trachomatis*) (Santen 2020).

Über die Möglichkeit von Resistenzentwicklungen gegenüber Levofloxacin wurde in der Literatur berichtet (Keating 2009). Grundsätzlich wurden zwei Hauptmechanismen beschrieben, die zu bakteriellen Resistenzen gegenüber Levofloxacin führen können (Santen 2020):

- die Abnahme der intrabakteriellen Levofloxacin-Konzentration
- Veränderungen der Zielenzyme von Levofloxacin

Ersteres betrifft die Kodierung von Membranpermeabilitätsproteinen durch veränderte Außenmembranporine, die zu einem verringerten Eintrag von Fluorchinolonen in gramnegative Bakterien führen. Efflux-Pumpen können ebenfalls zu einer Abnahme der intrabakteriellen Konzentration führen (Santen 2020). Eine durch Efflux verursachte Resistenz wurde bei Pneumokokken (PmrA), Staphylokokken (NorA), Anaerobiern und gramnegativen Bakterien beschrieben (Santen 2020). Der zweite Mechanismus beruht auf der Mutation von chromosomalen Genen, die die DNS-Gyrase (*gyrA* und *gyrB*) oder die Topoisomerase IV (*parC* und *parE*; *grlA* und *grlB* bei *Staphylococcus aureus*) kodieren (Santen 2020).

Zudem wurde über eine durch Plasmide verursachte Resistenz gegen Chinolone (bestimmt durch das *qnr*-Gen) bei *Klebsiella pneumoniae* und bei *E. coli* berichtet (Santen 2020).

Für starke Resistenzen sind in der Regel zwei oder mehr Mutationen erforderlich. Trotz teilweise hohem Resistenz-Selektionsdruck zeigen die wichtigsten, aus okulären Isolaten gewonnenen Bakterien weiterhin eine hohe Empfindlichkeit gegenüber Levofloxacin (Keating 2009). Kreuzresistenzen zwischen Fluorchinolonen sind möglich. Dafür sind jedoch in der Regel Mehrfachmutationen erforderlich (Santen 2020).

Wirkungen bei okulärer Anwendung

Levofloxacin ist bei neutralem pH stärker wasserlöslich als andere Fluorchinolone wie beispielsweise Ofloxacin, Norfloxacin oder Ciprofloxacin. Die Lipophilie ist für eine gute Augenpenetration ausreichend (Keating 2009). Bei lokaler okulärer Anwendung penetriert Levofloxacin effektiv in die relevanten okulären Zielstrukturen wie Konjunktiva, Cornea, Kammerwasser, Glaskörperflüssigkeit und Tränen (Keating 2009). Das wurde sowohl für gesunde Freiwillige als auch für Patienten nach ophthalmologischen chirurgischen Eingriffen gezeigt (Keating 2009). Bei topischer Therapie mit Ducressa ist die Levofloxacin-

Kammerwasser-Spitzenkonzentration etwa 1.000-mal höher als nach systemischer Verabreichung im Plasma (Santen 2020).

Dexamethason

Dexamethason ist ein stark wirksames Kortikoid mit einer etwa 30-mal stärkeren antiinflammatorischen und immunsuppressiven Aktivität als das physiologische Glukokortikoid Hydrokortison (Forth 1996). Die mineralokortikoide Wirkung kann dagegen vernachlässigt werden. Vom Hydrokortison unterscheidet sich Dexamethason durch ein zusätzliches Fluoratom an Position 9 α und eine Methylgruppe an Position 16 α .

Wie alle Kortikoide entfaltet Dexamethason seine Wirkung über eine intrazelluläre Bindung an den Glukokortikoidrezeptor. Der Dexamethason-Rezeptor-Komplex beeinflusst die im Zellkern stattfindende Transkription der DNS und die Proteinsynthese. Dadurch hemmt Dexamethason die Bildung von entzündungsvermittelnden Signalstoffen (Prostaglandinen), vermindert die Neubildung von Zellen des Immunsystems, stoppt Entzündungsprozesse und unterdrückt Immunreaktionen.

Dexamethason hat darüber hinaus zahlreiche Wirkungen auf den menschlichen Stoffwechsel. Es fördert die Gluconeogenese aus Aminosäuren, steigert den Proteinabbau und erhöht die lipolytische Wirkung von Katecholaminen. Die Beeinflussung des Fettstoffwechsels führt zu einer Fettumverteilung mit Fettverlust an den Extremitäten und Fettzunahme am Stamm, Nacken und Gesicht (Forth 1996). Die vermehrte Natriumretention resultiert in einer Zunahme des extrazellulären Volumens (Forth 1996). Weitere berichtete Wirkungen betreffen das kardiovaskuläre System (positiv inotrope Effekte) (Forth 1996) und das zentrale Nervensystem (Steigerung der Erregbarkeit, Verbesserung der Stimmung, bei höheren Dosen auch Dysphorien) (Forth 1996).

Die breite therapeutische Anwendung von Dexamethason beruht vor allem auf den antiinflammatorischen und immunsuppressiven Wirkungen (Forth 1996). Dexamethason hemmt frühe und späte Entzündungsreaktionen wie z. B. die Bildung von Ödemen, Kapillarerweiterungen, Leukozytenmigration, Kapillarproliferation und Fibroblastenproliferation. Hinzu kommt eine Stabilisierung der Membran von Lysosomen, was die Freisetzung lysosomaler Enzyme verhindert. Um diese antiinflammatorischen Effekte zu erzielen, ist eine direkte Wirkung von Dexamethason im Entzündungsgebiet erforderlich. Außerdem hemmt Dexamethason die Prostaglandinsynthese und unterdrückt die Wirkungen von Lymphozyten wie z. B. die Suppression der T-Lymphozyten vermittelten Toxizität.

Wirkung im Augenbereich

Die Unterdrückung vaskulärer Endothelzelladhäsionsmoleküle, von Cyclooxygenase I oder II und der Expression von Zytokinen führt zu verminderter Expression proinflammatorischer Mediatoren und Unterdrückung der Adhäsion zirkulierender Leukozyten an das vaskuläre Endothel, wodurch deren Migration in entzündetes Augengewebe verhindert wird. Dexamethason hat im Vergleich zu bestimmten anderen Steroiden eine ausgeprägte entzündungshemmende Wirkung mit reduzierter Mineralokortikoid-Aktivität (Santen 2020).

Zusätzlich ermöglicht die lokale Dexamethason-Anwendung am Auge eine deutliche Reduktion unerwünschter systemischer Glukokortikoid-Wirkungen.

Kombinierte okuläre Wirkungen von Levofloxacin und Dexamethason

Die Wirkstoffe Levofloxacin und Dexamethason lassen sich gut für die lokale Anwendung am Auge kombinieren. In der ophthalmologischen Praxis gibt es häufig Situationen, in denen eine gleichzeitige antiinflammatorische und antiinfektiöse Aktivität erwünscht ist. Das ist beispielsweise regelmäßig nach Kataraktoperation, der häufigsten ophthalmologischen Operation überhaupt, der Fall.

Aufgrund der Operationsverletzung wird einerseits eine effektive antiinfektiöse Breitbandprophylaxe (Levofloxacin) und andererseits eine verlässliche Entzündungshemmung mit einem stark wirksamen Glukokortikoid (Dexamethason) benötigt. Gleichzeitig müssen die eingesetzten Wirkstoffe bei äußerer Anwendung am Auge in der Lage sein, in hoher Konzentration bis in die relevanten okulären Zielstrukturen zu penetrieren. Das ist bei beiden Wirkstoffen der Fall (Santen 2020).

Levofloxacin stellt aufgrund seines breiten antibakteriellen Wirkspektrums einen besonders interessanten Kombinationspartner für das in der okulären Anwendung weit verbreitete Glukokortikoid Dexamethason dar. Es ist deshalb zu erwarten, dass die fixe Kombination von Levofloxacin und Dexamethason in der klinischen Praxis einen wichtigen Beitrag zur effektiven postoperativen Versorgung von Patienten nach Kataraktoperationen leisten wird.

Wirkmechanismen von Tobramycin

Tobramycin gehört zur Gentamicin-Gruppe der Aminoglykosid-Antibiotika. Aminoglykosid-Antibiotika binden an die 30S-Untereinheiten der Ribosomen, verursachen dabei Ablesefehler von der Messenger-Ribonukleinsäure (mRNS) und stören auf diese Weise die Proteinsynthese, blockieren die Synthese aber nicht (Stahlmann 1996). In der Folge werden nicht funktionsfähige Proteine gebildet, die das Bakterium letztendlich zerstören und abtöten. Aminoglykosid-Antibiotika wirken bakterizid.

Aminoglykosid-Antibiotika können nicht nur durch Poren, sondern auch direkt durch die äußere Membran, die aus einer Lipopolysaccharid-Doppelschicht besteht, in Bakterien eindringen (Stahlmann 1996). Allerdings ist für die Passage der folgenden Zytoplasmamembran eine elektropositive Ladung und ein hohes Potentialgefälle erforderlich. Ein solches Potentialgefälle können nur Bakterien mit oxidativem Stoffwechsel aufbauen. Bakterien mit anaerobem Stoffwechsel sind deshalb nicht für Aminoglykosid-Antibiotika empfindlich (Stahlmann 1996).

Wirkspektrum

Bei der Behandlung ophthalmologischer Erkrankungen sind sowohl aerobe grampositive Erreger wie z. B. *Corynebacterium sp.*, *Staphylococcus aureus* (Methicillin empfindlich), *Staphylococcus epidermidis* (Methicillin empfindlich) und andere koagulasenegative Staphylokokken als auch aerobe gramnegative Mikroorganismen wie z. B. *Acinetobacter sp.*, *Citrobacter sp.*, *Escherichia coli*, *Enterobacter sp.*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella sp.*,

Moraxella sp., *Proteus sp.* und *Pseudomonas aeruginosa* gegenüber Tobramycin empfindlich (Novartis 2019). Anaerobe Mikroorganismen, Methicillin resistente *Staphylococcus aureus* und *Chlamydia sp.* sind dagegen in der Regel resistent.

Resistenzmechanismen

Aminoglykosid-Resistenzen entwickeln Bakterien vor allem durch Aminoglykosid-modifizierende Enzyme im periplasmatischen Raum. Acetyl-/Adenyltransferasen und Phosphorylasen greifen die NH₂-/OH-Gruppen an und unterbinden damit, dass sich die Aminoglykoside positiv aufladen. Ohne elektropositive Ladung und ein entsprechend hohes Potentialgefälle können Aminoglykoside jedoch die bakterielle Zytoplasmamembran nicht passieren. Parallelresistenzen zwischen Gentamicin und Tobramycin sind häufig (Stahlmann 1996).

In letzter Zeit sind einige, vor allem aus Ostasien stammende Berichte über zunehmende Resistenzentwicklungen von Erregern aus okularen Isolaten gegenüber Tobramycin publiziert worden. Eine chinesische Studie zeigte allgemein eine Abnahme der Empfindlichkeit okularer Isolate (von Patienten mit bakterieller Keratitis) gegenüber gängigen Antibiotika, die bei Tobramycin besonders ausgeprägt war (Lin 2019). Der Abfall der Empfindlichkeit war mit Tobramycin stärker als mit Levofloxacin.

Eine taiwanische Studie fand bei Patienten mit Kataraktoperationen in okularen Isolaten vor allem koagulasenegative Staphylokokken (Lin 2017). Diese Staphylokokken waren gegenüber Fluorchinolonen wie beispielsweise Levofloxacin empfindlicher als gegenüber Tobramycin (Lin 2017). Die Autoren betonen die erheblichen Resistenzentwicklungen von Staphylokokken gegenüber Tobramycin in Taiwan und sehen Tobramycin nicht mehr als First-Line-Option für die ophthalmologische Prophylaxe (Lin 2017). Auch Duan et al. berichteten 2016 über eine höhere Empfindlichkeit von bakteriellen Endophthalmitis-Erregern gegenüber Levofloxacin als gegenüber Tobramycin (Duan 2016).

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Ducressa Augentropfenlösung ist indiziert zur Vorbeugung und Behandlung von Entzündungen und zur Vorbeugung von Infektionen im Zusammenhang mit Kataraktoperationen bei Erwachsenen. Die anerkannten Empfehlungen und Leitlinien zur angemessenen Antibiotika-Therapie sind zu berücksichtigen.	Nein	07.09.2020	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die Daten wurden der Fachinformation des Arzneimittel Ducressa, Stand September 2020 entnommen (Santen 2020).

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Nicht zutreffend.	-

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Für die Beschaffung der benötigten Informationen erfolgte eine orientierende Literaturrecherche zu den speziellen Wirkmechanismen der Wirkstoffe Levofloxacin und Dexamethason und zu den Wirkmechanismen von Fluorchinolonen und Glukokortikoiden im Allgemeinen. Dabei wurde ein besonderer Fokus auf die Anwendung am Auge gelegt. Weitere Informationen wurden der Fachinformation von Ducressa® entnommen (Santen 2020).

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Anderson V. R. und Perry C. M. 2008. *Levofloxacin : a review of its use as a high-dose, short-course treatment for bacterial infection*. *Drugs* 68 (4), S. 535–565.
2. Drlica K. 1999. *Mechanism of fluoroquinolone action*. *Current opinion in microbiology* 2 (5), S. 504–508.
3. Duan F., Wu K., Liao J. et al. 2016. *Causative Microorganisms of Infectious Endophthalmitis: A 5-Year Retrospective Study*. *Journal of ophthalmology* 2016, S. 6764192.
4. Forth W., Henschler D., Rummel W. et al. 1996. 26.4 *Nebennierenrindenhormone* S.615-622: Forth W (Hrsg.), *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie/ in*, 7. Aufl. Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, Berlin, Oxford.
5. Keating G. M. 2009. *Levofloxacin 0.5% ophthalmic solution: a review of its use in the treatment of external ocular infections and in intraocular surgery*. *Drugs* 69 (9), S. 1267–1286.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

6. Lin L., Duan F., Yang Y. et al. 2019. *Nine-year analysis of isolated pathogens and antibiotic susceptibilities of microbial keratitis from a large referral eye center in southern China*. *Infection and drug resistance* 12, S. 1295–1302.
7. Lin Y.-H., Kang Y.-C., Hou C.-H. et al. 2017. *Antibiotic susceptibility profiles of ocular and nasal flora in patients undergoing cataract surgery in Taiwan: an observational and cross-sectional study*. *BMJ open* 7 (8), S. e017352.
8. Novartis Pharma GmbH (Novartis) 2019. *Fachinformation TOBRADEX®: Stand: August 2019*. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/009429>, abgerufen am: 02.11.2020.
9. Santen Oy (Santen) 2020. *Fachinformation Ducressa 1 mg/ml + 5 mg/ml Augentropfen, Lösung. Stand September 2020*.
10. Stahlmann R. und Lode H. 1996. 30.5 *Antibiotika und Chemotherapeutika: Forth, W. (Hrsg.), Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie/ in, 7. Aufl. Spektrum Akademischer Verlag*.