

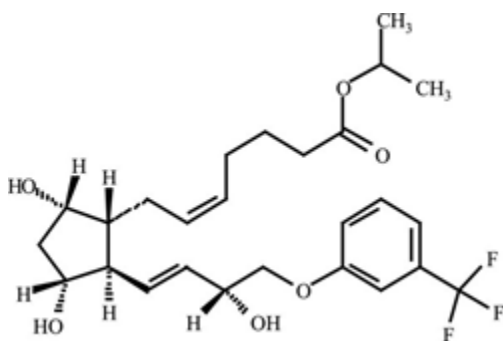
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

TRAVATAN* Solución Oftálmica 0,004%

Travoprost al 0,004% Solución Oftálmica Estéril

DESCRIPCIÓN:

El travoprost es un análogo sintético de la prostaglandina F2 α . Su nombre químico es isopropil (Z)-7-[(1R, 2R, 3R, 5S)-3,5-dihidroxi-2-[(1E, 3R)-3-hidroxi-4-[(α,α,α -trifluoro-m-tolil)oxi]-1-butenil]ciclopentil]-5-heptenoato. Tiene una fórmula molecular de C₂₆H₃₅F₃O₆ y un peso molecular de 500,56. La estructura química de travoprost es:



Travoprost es un aceite límpido, incoloro a ligeramente amarillo que es muy soluble en acetonitrilo, metanol, octanol y cloroformo. Es prácticamente insoluble en agua. TRAVATAN* Solución Oftálmica 0,004% se presenta como una solución acuosa estéril, regulada con un pH de aproximadamente 6,0 y una osmolalidad de aproximadamente 290 mOsmol/kg.

COMPOSICIÓN:

Cada mL de TRAVATAN* Solución Oftálmica 0,004 % contiene: Activo: Travoprost 0,04 mg. Preservantes: policuaternio-1 0,001%, ácido bórico 0,3%. Componentes Inactivos: polioxil 40-aceite de castor hidrogenado, propilenglicol, manitol, cloruro de sodio, hidróxido de sodio y/o ácido clorhídrico (para regular el pH) y agua purificada c.s.p. 1 mL.

FORMA FARMACÉUTICA

Solución oftálmica.

DATOS CLÍNICOS

Indicaciones terapéuticas

TRAVATAN* Solución Oftálmica 0,004 % está indicada para la reducción de la presión intraocular elevada en pacientes con hipertensión ocular o con glaucoma de ángulo abierto.

El uso de TRAVATAN* Solución Oftálmica 0,004% no está recomendado en pacientes pediátricos.

Posología y Método de Administración

La dosificación recomendada es una gota en el/los ojo(s) afectado(s) una vez por día en la noche. La dosificación de TRAVATAN* Solución Oftálmica 0,004 % no debe exceder la aplicación de una

vez por día debido a que se ha demostrado que la administración más frecuente puede disminuir el efecto de disminución de la presión intraocular.

Cuando se aplica oclusión nasolagrimal o al cerrar los párpados durante 2 minutos, se reduce la absorción sistémica. Esto puede resultar en una disminución de los efectos colaterales sistémicos.

TRAVATAN* Solución Oftálmica 0,004% se puede usar en forma concomitante con otros productos farmacéuticos oftálmicos de aplicación tópica para disminuir la presión intraocular. Si se está utilizando más de un medicamento oftálmico tópico, los medicamentos se deben administrar al menos con cinco (5) minutos de diferencia. Si olvida administrar una dosis, el tratamiento deberá ser continuado con la siguiente dosis. Cuando se sustituye otro agente antiglaucoma por TRAVATAN* Solución Oftálmica 0,004%, el otro agente debe ser descontinuado y TRAVATAN* debe iniciarse al día siguiente.

Población de adultos mayores

No se observaron diferencias entre pacientes ancianos y pacientes jóvenes con TRAVATAN* Solución Oftálmica 0,004%.

Pacientes pediátricos

La eficacia y seguridad de TRAVATAN* Solución Oftálmica 0,004% en pacientes menores de 18 años no ha sido establecida y su uso no está recomendado en estos pacientes hasta que hayan más datos disponibles.

Insuficiencia renal y hepática

TRAVATAN no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia renal o hepática y se debe usar con precaución en dichos pacientes.

Método de administración

TRAVATAN* Solución Oftálmica sólo es para uso ocular. Los pacientes deben remover la envoltura protectora inmediatamente antes del uso inicial.

Para prevenir la contaminación de la punta del gotario y la solución, se debe tener cuidado de no tocar los párpados, áreas cercanas u otras superficies con la punta del gotario.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al ingrediente activo o cualquiera de los excipientes.

Precauciones y Advertencias

- Travoprost puede cambiar en forma gradual el color de los ojos al aumentar la cantidad de melanosomas (gránulos de pigmento) en melanocitos. Antes de instaurar el tratamiento, debe informarse a los pacientes de la posibilidad de un cambio permanente en el color de los ojos. El cambio en el color del iris ocurre lentamente y es posible que no se note durante meses o años.
- Se ha informado oscurecimiento periorbital y/o de la piel del párpado relacionado con el uso de travoprost.
- Travoprost puede cambiar en forma gradual las pestañas en el ojo(s) tratado(s); estos cambios incluyen mayor longitud, espesor, pigmentación, y/o cantidad de pestañas.
- Se ha informado edema macular durante el tratamiento con los análogos de la prostaglandina F2α. Se debe usar travoprost con precaución en pacientes afáquicos, pacientes pseudoafáquicos con una cápsula posterior del cristalino desgarrada o lentes de cámara anterior, o en pacientes con factores de riesgo conocidos de edema macular.

- TRAVATAN* Solución Oftálmica 0,004% se debe usar con precaución en pacientes con inflamación intraocular activa, así como en pacientes con factores de riesgo que los predispongan a una uveítis.

- Cambios en los párpados y periorbitales, incluyendo la profundización del surco del párpado se han observado con análogos de la prostaglandina.

Las prostaglandinas y análogos de prostaglandinas son compuestos biológicamente activos que pueden absorberse a través de la piel. Las mujeres embarazadas o que están tratando de quedar embarazadas deben tomar las precauciones adecuadas para evitar la exposición directa al contenido del frasco. En caso improbable de contacto con una parte importante del contenido del frasco, límpiese de inmediato y minuciosamente la zona expuesta.

TRAVATAN no ha sido evaluado para el tratamiento del glaucoma de ángulo cerrado, inflamatorio o neovascular.

TRAVATAN no debe aplicarse mientras se usan lentes de contacto.

Interacciones:

No se han descrito interacciones clínicamente relevantes.

Fertilidad, embarazo y lactancia:

Fertilidad:

No existen datos de los efectos de TRAVATAN* Solución Oftálmica 0,004% en la fertilidad humana. Los estudios en animales no mostraron efecto sobre la fertilidad a dosis de más de 250 veces la dosis ocular máxima recomendada en humanos.

Embarazo:

No se dispone de datos o bien estos son limitados respecto del uso de TRAVATAN* Solución Oftálmica 0,004% en mujeres embarazadas. Estudios con travoprost en animales han mostrado toxicidad reproductiva.

TRAVATAN* Solución Oftálmica 0,004% no debería ser utilizado durante el embarazo a menos que sea claramente necesario.

Lactancia:

Se desconoce si el travoprost tópico o sus metabolitos se excretan en la leche humana. Estudios en animales han mostrado excreción de travoprost y sus metabolitos en la leche materna. El uso de TRAVATAN* Solución Oftálmica 0,004% por madres lactantes no está recomendado.

Efectos Sobre la Capacidad de Conducir y Usar Maquinarias:

La visión borrosa temporal u otras alteraciones oculares podrían afectar la capacidad de conducir o usar máquinas. Si aparece visión borrosa después de la instilación, el paciente debe esperar hasta que la visión se aclare antes de conducir u operar máquinas.

REACCIONES ADVERSAS

Los siguientes efectos adversos han sido reportados durante la realización de los estudios clínicos con TRAVATAN* Solución Oftálmica 0,004 % y son clasificados de acuerdo con la subsecuente convención: 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 $< 1/1.000$) y muy raras ($< 1/10.000$). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se incluyen en decreciente orden de seriedad.

Clasificación por sistema/órgano	Término Preferido de acuerdo con MedDRA (v. 15.0)
Alteraciones del sistema inmune.	<i>Poco frecuente:</i> hipersensibilidad, alergia estacional.
Alteraciones del sistema nervioso.	<i>Poco frecuente:</i> dolor de cabeza, defecto del campo visual. <i>Rara:</i> mareos, disgeusia
Alteraciones oculares.	<i>Muy frecuente:</i> hiperemia ocular. <i>Frecuente:</i> dolor ocular, prurito ocular, ojo seco, irritación ocular, hiperpigmentación del iris, molestia ocular. <i>Poco frecuente:</i> erosión corneal, queratitis punteada, queratitis, iritis, reducción de la agudeza visual, conjuntivitis, inflamación de la cámara anterior, blefaritis, visión borrosa, fotofobia, , edema periorbital, prurito en párpados, secreción ocular, formación de costras en el margen palpebral, aumento de las lágrimas, eritema de los párpados, crecimiento de las pestañas. <i>Rara:</i> uveítis, iridociclitis, folículos conjuntival, herpes simplex oftálmico, edema conjuntival, hipoestesia ocular, inflamación ocular, triquiasis, catarata, pigmentación de la cámara anterior, astenopia, alergia ocular, irritación de los párpados, hiperpigmentación de las pestañas, engrosamiento de las pestañas, midriasis.
Alteraciones cardíacas	<i>Rara:</i> disminución de la frecuencia cardíaca, palpitaciones.
Alteraciones vasculares	<i>Rara:</i> hipertensión, palpitaciones, presión arterial diastólica disminuida, presión arterial sistólica aumentada.
Alteraciones respiratorias, torácicas y mediastinales.	<i>Rara:</i> asma, disnea, tos, dolor orofaríngeo, malestar nasal, sequedad nasal, disfonía, trastorno respiratorio.
Alteraciones gastrointestinales.	<i>Rara:</i> boca seca, constipación.
Alteraciones de la piel y el tejido subcutáneo.	<i>Poco frecuente:</i> hiperpigmentación de la piel, hipertrichosis. <i>Rara:</i> decoloración de la piel, , eritema, madarosis, cambios de color en el pelo, rash, textura anormal del pelo.
Alteraciones musculoesqueléticas y del tejido conectivo	<i>Rara:</i> Artralgia, dolor musculoesquelético
Alteraciones generales y condiciones en el sitio de administración	<i>Rara:</i> astenia.
Infecciones e infestaciones	<i>Rara:</i> <i>Herpes simple, queratitis herpética</i>

Reacciones adversas adicionales identificadas durante la vigilancia post-comercialización incluyen las siguientes. Las frecuencias no pueden ser estimadas con los datos disponibles. Dentro de cada Clase de Sistema Órgano las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de seriedad.

Clasificación por sistema/órgano	Término Preferido de acuerdo con MedDRA (v. 15.0)
Alteraciones psiquiátricas	Depresión, ansiedad , insomnio
Alteraciones oculares	Edema macular, ojos hundidos
Alteraciones del oído y laberinto	Tinnitus
Alteraciones cardíacas	Dolor de pecho, arritmia, taquicardia

Alteraciones respiratorias, torácicas y mediastínicas	Epistaxis
Alteraciones gastrointestinales	Diarrea, dolor abdominal, náuseas, vómitos
Alteraciones de la piel y el tejido subcutáneo	prurito
Alteraciones Renales y Urinarias	Disuria, incontinencia urinaria
Investigaciones	Aumento del antígeno específico de próstata

Sobredosis:

Una sobredosis tópica no parece estar asociada a toxicidad.

El tratamiento de la ingestión accidental es sintomático y de mantención.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Grupo Farmacoterapéutico: Preparaciones oftalmológicas antiglaucoma y análogos de prostaglandina – mióticos.

Código ATC: S01E E04

Mecanismo de Acción

El travoprost como ácido libre es un agonista selectivo del receptor prostanoide FP que se considera que reduce la presión intraocular (PIO) aumentando el derrame uveoescleral.

Efectos farmacodinámicos

A demás de reducir la PIO, travoprost ha mostrado aumentar el flujo sanguíneo del nervio óptico basado en datos obtenidos en conejos tras 7 días de administración ocular tópica (1.4 mcg, una vez al día).

Eficacia y seguridad clínica

En estudios clínicos, los pacientes con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular que fueron tratados con TRAVATAN* Solución Oftálmica 0,004 % administrado una vez por día a la noche demostraron reducciones de -8 - 9 mm Hg (aproximadamente 33%) en la presión intraocular a partir de una presión de 24-36 mm Hg. Los datos de la administración conjunta de TRAVATAN* Solución Oftálmica 0,004% con Timolol y limitados datos con brimonidina 0,2% se recolectaron durante un estudio clínico y mostraron un efecto aditivo de TRAVATAN* Solución Oftálmica 0,004% con la administración concomitante de estos medicamentos. No hay datos clínicos disponibles sobre el uso concomitante de otros medicamentos hipotensores oculares.

TRAVATAN* Solución Oftálmica 0,004% es generalmente bien tolerado y seguro. El efecto adverso más común es la hiperemia, como se observa con otros análogos oftálmicos de prostaglandina.

Población pediátrica

Datos clínicos en pacientes pediátricos no han sido reportados hasta el momento.

Propiedades Farmacocinéticas

El travoprost se absorbe a través de la córnea. En seres humanos, las concentraciones plasmáticas máximas de travoprost como ácido libre (25 pg/mL o menos) se alcanzaron dentro de los 30 minutos después de la administración ocular tópica y se eliminó rápidamente.

Biotransformación:

El metabolismo es la vía principal de aclaramiento para el Travoprost y su ácido libre. Las vías metabólicas sistémicas son paralelas a las de prostaglandina $F_{2\alpha}$ endógenas la cual se caracteriza por una reducción del doble enlace 13-14, oxidación del 15-hidroxil a cetona, y una betaoxidación de la cadena lateral del α (ácido carboxílico).

Excreción:

La eliminación de travoprost como ácido libre del plasma humano es rápida. Los niveles plasmáticos se encuentran por debajo del límite de cuantificación (<10 pg/mL) dentro de la hora posterior a la instilación ocular).

Eficacia y seguridad clínica

En estudios clínicos, los pacientes con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular que fueron tratados con TRAVATAN* Solución Oftálmica 0,004 % administrado una vez por día a la noche demostraron reducciones de -8 - 9 mm Hg (aproximadamente 33%) en la presión intraocular a partir de una presión de 24-36 mm Hg. Los datos de la administración conjunta de TRAVATAN* Solución Oftálmica 0,004% con Timolol y limitados datos con brimonidina 0,2% se recolectaron durante un estudio clínico y mostraron un efecto aditivo de TRAVATAN* Solución Oftálmica 0,004% con la administración concomitante de estos medicamentos. No hay datos clínicos disponibles sobre el uso concomitante de otros medicamentos hipotensores oculares.

TRAVATAN* Solución Oftálmica 0,004% es generalmente bien tolerado y seguro. El efecto adverso más común es la hiperemia, como se observa con otros análogos oftálmicos de prostaglandina.

PRESENTACIÓN

TRAVATAN* Solución Oftálmica 0,004% es una solución acuosa de travoprost (0,04 mg/mL) envasada en un frasco de PEBD o sPP y tapa de PP.

VENTA BAJO RECETA MÉDICA EN ESTABLECIMIENTOS TIPO A

Mantener fuera del alcance de los niños.

Registro I.S.P. N° F-9089

Fabricado por: Alcon – Couvreur, B-2870, Puurs, Bélgica.

Importado por: Alcon Laboratorios Chile Ltda., Rosario Norte 615 piso 10, Las Condes, Santiago, Chile.

Distribuido por: Kuehne+Nagel Ltda., Carlos Fernández 260, Santiago, por cuenta de Alcon Laboratorios Chile Ltda.

*Marca de Novartis

©2016 Novartis

TDOC- 0051871 versión 2.0, Effective Date 21-Apr-2016

REFERENCIAS

1. AHFS. In: American Society of Health-System Pharmacists. [Online]. [Citado el 22 Enero 2015]
2. Alcon. Alcon TR No. 36:38570:1098. Excretion of Radioactivity in Milk From Lactating Female Sprague Dawley Rats Following a Single 0.1 mg/kg Subcutaneous Dose of 3H-AL- 6221.
3. Alcon TR 019:38570:0598
4. Alcon TDOC-0005922, estudio C-00-97
5. Alcon TR 020:38570:1097
6. Alcon TR 008:33:100;
7. Alcon TR 019:38570:0399;
8. Alcon TR 018:33:0400
9. Alcon TR 020:38570:1097
10. Alcon TR 026:38570:129
11. Alcon TR 001:33:0100
12. Alcon TDOC-0005926, estudio C-99-97
13. Alcon TDOC-0017019, C-12-009 estudio Alcon
14. Alcon. Travatan Eye Drops. Solution Summary of Product Characteristics (SmPC), 2006, Alcon, Inc: EU.
15. Anwar Z, Wellik SR, Galor A (2013)] Glaucoma Therapy and Ocular Surface Disease. Curr Opin Ophthalmol; 24(2):136-143.
16. Aronson JK and Dukes MNG, editors. Meyler's side effects of drugs. The international encyclopedia of adverse drug reactions and interactions. 15th ed. Amsterdam: Elsevier Science B.V. 2006. p. 1396-407.
17. Aydin S, Isikligil I, Teksen YA, Kir E. Recovery of orbital fat pad prolapsus and deepening of the lid sulcus from topical bimatoprost therapy: 2 case reports and review of the Literature. Cutan Ocular Toxicol. 2010;29:212-6.
18. Bartlett JD. Ophthalmic Drug Facts. 2010(a), Wolters Kluwer Health, Inc.: Saint Louis, Missouri. p. 153-6(a).

19. Bartlett JD. (2008a). Clinical ocular pharmacology. 2008, Wolters Kluwer Health, Inc.: Saint Louis, Missouri. p. 139-44.
20. Bartlett JD. (2008b). Clinical ocular pharmacology. 2008, Wolters Kluwer Health, Inc.: Saint Louis, Missouri. p. 688.
21. Bartlett JD. (2008c). Clinical Ocular Pharmacology, 5th edition. St. Louis (MI). Butterworth-Heinemann, 2008. p. 39-45.
22. Bartlett JD. Ophthalmic Drug Facts. 2010(b), Wolters Kluwer Health, Inc.: Saint Louis, Missouri. p. 122(b).
23. Bartlett JD, Bennet ES, Fiscella RG, Jaanus SD, Realini T, eds. Ophthalmic drug facts. 25th edition. St. Louis, MO: Wolters Kluwer Health, Inc; 2014. p. 245-8.
24. Baudouin C. Detrimental effect of preservatives in eyedrops: implications for the treatment of glaucoma. *Acta Ophthalmol*. 2008 Nov;86(7):716-26.
25. Bhattacharjee P. Prostaglandins and inflammatory reactions in the eye. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 1980 Feb;2(1):17-31.
26. BNF. British National Formulary. Prostaglandin analogues and prostamides. 2010 [citado; Disponible en: URL:<http://www.medicinescomplete.com>].
27. BNF. British National Formulary 64th edition. Administration of drugs to the eye. En: [Online] London: BMJ Group and RPS Publishing. Disponible en: URL:<http://www.medicinescomplete.com> [citado el 2012].
28. Brauninger RM. In vitro transformation of Syrian hamster embryo cells and determination of malignant phenotype stability with AL-6221, Covance No. 18297-0-485F and 18297 0-485R. Fort Worth (TX): Alcon Research, Ltd.; 2000 Jun. Technical Report No. 062:30:0300.
29. Briggs G.G, Freeman RK , Drugs in pregnancy and lactation . 2015, 10th ed p.1392
30. Cai S, Zhou X, Yan N, Liu X, Li X. Possible mechanism for the gastro-intestinal adverse effects upon topical application of Prostaglandin F₂ α analogs. *Med Hypotheses*. 2013 Jan;80(1):32-5.
31. Chapman JM, Cheeks L, Green K. Interactions of benzalkonium chloride with soft and hard contact lenses. *Arch Ophthalmol*. 1990;108:244-6. Charles R, Corrigan E. Epistaxis and hypertension. *Postgrad Med J*. 1977 May;53(619):260-1.
32. Choi YM, Diehl J, Levins PC. Promising alternative clinical uses of prostaglandin F₂ α analogs: beyond the eyelashes. *J Am Acad Dermatol*. 2015; 72:712-6.

33. Cifone MA. L5178Y TK $\pm$ mouse lymphoma forward mutation assay with a confirmatory assay with AL-6221, Covance No. 19682-0-431 ICH. Reporte final. Fort Worth (TX): Alcon Research, Ltd.; 2000 Apr. Technical Report No.: 062:30:0300.
34. Cohen JL. Enhancing the growth of natural eyelashes: the mechanism of bimatoprost-induced eyelash growth. *Dermatol Surg*. 2010 Sep;36(9):1361-71.
35. Curry PT and McGee DH. Chromosomal aberrations in vivo in rat bone marrow cells with AL-6221, Covance Study No. 20374-0-452OECD. Final Report. Fort Worth (TX): Alcon Research, Ltd.; 2000 May. Technical Report No.: 060:30:0300.
36. De Smit E, Theodorou M, Hildebrand GD, Bloom P. Heart block following topical latanoprost treatment. *BMJ Case Rep*. 2011 Oct 4;2011.
37. Dukes 2000. Meyler's side effects of drugs 14th ed_pp.1396-8
38. Eakins KE, Whitelocke RA, Bennett A, Martenet AC. Prostaglandin-like activity in ocular inflammation. *Br Med J*. 1972 Aug 19;3(5824):452-3.
39. EC. European Commission. A guideline on Summary of Product Characteristics (SmPC). The Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Volume 2C Notice to Applicants. Revision 2. Septiembre 2009.
40. EC QRD. European Commission. Annotated QRD Template. Version 9. 2013.
41. EC. European Commission Guideline on excipients in the label and package leaflet of medicinal products for human use. The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Volume 3B Notice to Applicants. ENTR/F2/BL D(2003). Revision 1. Bruselas, Julio.
42. EMEA. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on Risk Assessment of Medicinal Products on Human Reproduction and Lactation: from Data to Labeling. EMEA/CHMP/203927/2005. Londres, 24 Julio 2008. Version 10-2009.
43. EPAR. European Public Assessment Report. Travatan. Scientific Discussion. 26/10/2006.
44. Esquenazi S. Cystoid macular edema in a pseudophakic patient after switching from latanoprost to BAK-free travoprost. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2007; 23(6):567-70.
45. Feletti F, Vincenzi C, Pazzaglia M, et al. Periocular pigmentation associated with use of travoprost for the treatment of alopecia areata of the eyelashes. *JEADV*. 2007;21(3):421-3.

46. Filippopoulos T, Paula JS, Torun N, et al. Periorbital changes associated with topical bimatoprost. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2008;24:302-7.
47. Flach AJ. The importance of eyelid closure and nasolacrimal occlusion following the ocular instillation of topical glaucoma medications. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2008; 106:138-45.
48. Fraunfelder FT and Fraunfelder FW, editors. *Drug Induced Ocular Side Effects*. 2001, Butterworth-Heinemann: Woburn (MA). p. 554-8.
49. Gerber SL. Systemic drug interactions with topical glaucoma medications. *Surv Ophthalmol* 1990;35(3):205-18.
50. Girsh E and Dekel N. Involvement of endothelin-1 and its receptors in PFG2alpha-induced luteolysis in the rat. *Mol Reprod Dev*. 2002;63:71-8.
51. Goldenthal EL and McGee DH. 2-Year subcutaneous carcinogenicity study in rats with AL-6221, MPI Study 298-032. Final Report. Fort Worth (TX): Alcon Research, Ltd.; Enero 2001.
52. Goldenthal EL and McGee DH. 6-month subcutaneous toxicity study in rats with AL-6221, MPI 298-028. Final Report. Fort Worth (TX): Alcon Research, Ltd.; 2000a Apr. Technical Report No.: 052:30:0300.
53. Goldenthal EL and McGee DH. Study of fertility and early embryonic development to implantation (segment I) in rats with AL-6221, MPI Study 298-035. Final Report. Fort Worth (TX): Alcon Research, Ltd.; 2000b May. Technical Report No.: 082:30:0400.
54. Goldenthal EL and McGee DH. Study for the effects of AL06221 on embryo-fetal development in the mouse, MPI Study 298-047. Final Report. Fort Worth (TX): Alcon Research, Ltd.; 2000c May. Technical Report No.: 099:30:0400.
55. Grierson I, Jonsson M, Cracknell K. Latanoprost and pigmentation. *Jpn J Ophthalmol*. 2004 Nov-Dec;48(6):602-12.
56. Gudi R. Micronucleus cytogenetic assay in mice with Al-6221, BioReliance Study G96CB63.122. Final Report. Fort Worth (TX): Alcon Research, Ltd.; 2000 Mar. Technical Report No.: 055:30:0300.
57. Hayes JL and Fox MC. Cervical dilation in second-trimester abortions. *Clin Obstet Gynecol*. 2009;52:171-8.
58. Huang P, Zhong Z, Wu L, et al. Increased iridial pigmentation in Chinese eyes after use of travoprost 0.004%. *J Glaucoma*. 2009;18(2):153-6.

59. Inan UU, Ermis SS, Orman A, Onrat E, Yucel A, Ozturk F, Asagidag A, Celik A. The comparative cardiovascular, pulmonary, ocular blood flow, and ocular hypotensive effects of topical travoprost, bimatoprost, brimonidine, and betaxolol. *J Ocular Pharm and Ther.* 2004; 20(4):293-310.
60. Jayaprakasam A and Ghazi-Nouri S. Periorbital fat atrophy- an unfamiliar side effect of prostaglandin analogues. . *Orbit.* 2010;29:357-9.
61. Joint Formulary Committee. Administration of drugs to the eye. [citado el 21 de Diciembre 2009]. En: British National Formulary [Internet]. Londres (England): BMJ Group and RPS Publishing; 2009. [cerca de 2 p.]. Disponible en: <http://www.medicinescomplete.com>.
62. Kurashima H, Watabe H, Sato N, Abe S, Ishida N, Yoshitomi T. Effects of prostaglandin F(2 α) analogues on endothelin-1-induced impairment of rabbit ocular blood flow: comparison among tafluprost, travoprost, and latanoprost. *Exp Eye Res.* 2010; 91(6):853-9.
63. Mauger TF, Craig EL, editors. Havener's Ocular Pharmacology. 6th ed. St. Louis (MI): Mosby; 1994. p. 85-91.
64. McGee D. 2-Year subcutaneous oncogenicity study in mice with AL-6221, MPI Study 298-031. Final Report. Fort Worth (TX): Alcon Research, Ltd.; Enero 2001. Technical Report No.: 180:30:1000.
65. McGee DH. One-year topical ocular irritation and systemic toxicity valuation of AL-6221 ophthalmic solution in primates. Final Report. Fort Worth (TX): Alcon Research, Ltd.; 2000 Jun. Technical Report No.: 080:30:0400.
66. McGee DH and Hackett RB. Six-month topical ocular irritation and systemic toxicity evaluation of AL-6221 ophthalmic solution in rabbits. Final Report. Fort Worth (TX): Alcon Research, Ltd.; 1998 Mar. Technical Report No.: 029:38520:0497.
67. Mitchell JR. Nose-bleeding and high blood pressure. *Br Med J.* 1959 Enero 3;1(5113):25-7.
68. Morris TD and Buehler E. Delayed contact sensitization study in guinea pigs with Al-6221, Hill Top Study 96-8231-21. Final Report. Fort Worth (TX): Alcon Research, Ltd.; 2000 Apr. Technical Report No.: 057:30:0300.
69. PDR. Physician's Desk Reference for Ophthalmic Medicines. 36th ed. Montvale, NJ: Thomson Healthcare, Inc; 2007a. p. 214.
70. PDR. Physician's Desk Reference for Ophthalmic Medicines. 36th ed. Montvale, NJ: Thomson Healthcare, Inc; 2007b. p. 207-9.

71. Peak AS, Sutton BM. Systemic adverse effects associated with topically applied latanoprost. *Ann Pharmacother*. 1998 Apr;32(4):504-5.
72. Peplinski LS and Smith KA. Deepening of lid sulcus from topical imatoprost therapy. *Optom Vis Sci*. 2004;81:574-7.
73. Podos SM. Prostaglandins, nonsteroidal anti-inflammatory agents and eye disease. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1976;74:637-60.
74. Ralph RA. Chemical injuries of the eye. [citado el 04 de Marzo 2014]. En: Tasman W, Jaeger EA, editors. *Duane's ophthalmology* [Internet]. 13th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2013. [53 p].from: <http://oph.ucsd.edu/residents/learning/duanes/index.html>.
75. Rowe RC, Sheskey PJ, Cook WG, et al. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Seventh Edition. [Internet]: Benzalkonium Chloride. Disponible en: <http://www.medicinescomplete.com> [Consultado el 25 de Enero 2013].
76. San RHC. In vitro mammalian cell gene mutation test with an independent repeat, BioReliance Study G96CB63.702001 Final Report. Fort Worth (TX): Alcon Research, Ltd.; 2000 Mar. Technical Report No.: 058:30:0300.
77. Stamper RL, Lieberman MF, Drake MV. Becker-Shaffer's diagnosis and therapy of the glaucomas. 7th ed. Mosby Elsevier Inc; 2009. p.359-75.
78. Stovall R, Jackson RT. Prostaglandins and nasal blood flow. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1967 Dec;76(5):1051-9.
79. Sweetman SC. Latanoprost. *Martindale: The Complete Drug Reference*. 2011 [citado; Disponible en: <http://www.medicinescomplete.com> [Citado el 02 de Junio 2011].
80. Tappeiner BP, Perren B, Iliev ME, Frueh BE, et al. Orbital fatty tissue atrophy in glaucoma patients treated with topical bimatoprost- can bimatoprost cause enophthalmus? *Klin Monatsbl Augenheilkd*. 2008;225:443-5.
81. Toris CB, Gabelt BT, Kaufman PL. Update on the Mechanism of Action of Topical Prostaglandins for Intraocular Pressure Reduction. *Surv Ophthalmol*. 2008;53:S107-20.
82. Helmanová I, Autrata R, Šenková K, Řehůřek J. Safety and efficacy of Travoprost adjunctive treatment in paediatric glaucoma. *Scripta Medica (BRNO)*. 2007;80(1-2):29-36
83. Turck PA and McGee DH. Pilot study for the effects of AL-6221 on embryo-fetal development in rats, MPI Study 298-029. Final Report. Fort Worth (TX): Alcon Research, Ltd.; 2000 Apr. Technical Report No.: 079:30:0400.

84. Turck PA and McGee DH. Pilot study of the effects of AL-6221 on pre- and postnatal development including maternal function, in Rats, MPI Study 298-049. Final Report. Fort Worth (TX): Alcon Research, Ltd.; 2000 May. Technical Report No.: 083:30:0400.
85. Wagner VO. Bacterial reverse mutation assay with an independent repeat assay with AL-6221, BioReliance Study G96CB63.502002. Final Report. Fort Worth (TX): Alcon Research, Ltd.; 2000 Mar. Technical Report No.: 056:30:0300.
86. Woodward DR, Regan JW, Lake S, Ocklind A. The molecular biology and ocular distribution of prostanoid receptors. *Surv Ophthalmol* 1997;41:S15-S21.
87. Yang HK, Park KH, Kim TW, and Kim DM. Deepening of eyelid superior sulcus during topical travoprost treatment. *Jpn J Ophthalmol*. 2009;53:176-9.
88. Yanovitch TL, Enyedi LB, Schotthoeffer EO, Freedman SF. Travoprost in children: adverse effects and intraocular pressure response. *J AAPOS*. 2009; 13(1):91-3.
89. Zhang C. Influence of local application of glaucoma medications - travoprost eye drops on patients' tear film structure. *Pak J Pharm*. 2015; 28(2 supp):781-4.