

Folheto informativo: informação para o utilizador

Carboplatina Accord 10 mg/ml concentrado para solução para perfusão
Carboplatina

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Carboplatina Accord e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Carboplatina Accord
3. Como utilizar Carboplatina Accord
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Carboplatina Accord
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Carboplatina Accord e para que é utilizado

Carboplatina Accord é um medicamento anticancerígeno. O tratamento com um medicamento anticancerígeno é algumas vezes chamado de quimioterapia.

Carboplatina Accord é utilizado no tratamento de certos tipos de cancro do pulmão e cancro do ovário.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Carboplatina Accord

Não utilize Carboplatina Accord

- se tem alergia à carboplatina ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicado na secção 6)
- se já teve hipersensibilidade a medicamentos semelhantes que contêm platina no passado
- se tem doença renal grave
- se tem um menos células sanguíneas do que o normal (o seu médico irá verificar esta situação através de análises ao sangue)
- se tem um tumores hemorrágicos
- se lhe foi administrada ou se planeia receber a vacina da febre amarela

Antes de utilizar este medicamento, fale com o seu médico se alguma das situações acima se aplica a si.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de utilizar Carboplatina Accord

- Se está grávida ou se existe a possibilidade de engravidar
- Se está a amamentar

- Se tem doença renal ligeira. O seu médico vai querer controlá-lo com mais regularidade.
- Se é idoso (mais de 65 anos de idade)
- Se foi tratado com cisplatina ou com medicamentos anticancerígenos semelhantes no passado, a carboplatina pode causar anomalias no sistema nervoso, tais como alfinetes e agulhas ou problemas de audição e visão. O seu médico pode avaliar regularmente
- Se tem dor de cabeça, estado mental alterado, convulsões e visão alterada (desde visão turva até à perda de visão)
- Se desenvolver cansaço extremo e falta de ar com diminuição do número de glóbulos vermelhos (anemia hemolítica), de forma isolada ou em combinação com contagem baixa de plaquetas, hematomas anormais (trombocitopenia) e doença renal em que há pouca ou nenhuma produção de urina (sintomas da síndrome hemolítico urémico)
- Se tiver febre (temperatura igual ou superior a 38 °C) ou arrepios, que podem ser sinais de infeção. Pode correr o risco de desenvolver uma infeção no sangue.

Durante o tratamento com carboplatina, ser-lhe-ão administrados medicamentos que ajudam a reduzir uma complicação com possível risco de vida conhecida por síndrome de lise tumoral, que é provocada por perturbações químicas no sangue devido à decomposição das células cancerosas que libertam o seu conteúdo para o fluxo sanguíneo.

Outros medicamentos e Carboplatina Accord

Informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos, por exemplo:

- medicamentos que podem diminuir o número de células do sangue ao mesmo tempo que utiliza a carboplatina, pode exigir ajuste da dose e da frequência do tratamento com carboplatina
- alguns antibióticos chamados aminoglicosídicos, vancomicina ou capreomicina, utilizados ao mesmo tempo que a carboplatina, podem aumentar o risco de problemas renais ou auditivos
- alguns comprimidos de água (diuréticos), utilizados ao mesmo tempo que a carboplatina, podem aumentar o risco de problemas renais ou auditivos
- vacinas vivas ou vacinas vivas atenuadas (para vacina contra febre amarela, ver seção 2, Não utilize Carboplatina Accord)
- medicamentos para diluir o sangue, por ex. a varfarina, ao mesmo tempo que a carboplatina, pode exigir um aumento na frequência da monitorização da coagulação sanguínea
- Fenitoína e fosfenitoína (utilizada para tratar diversos tipos de convulsões e crises epiléticas) utilizadas ao mesmo tempo que a carboplatina, podem aumentar o risco de crise epilética
- outros medicamentos que diminuem a atividade do sistema imunitário (por exemplo, ciclosporina, tacrolímus, sirolímus)

Informe o seu médico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.

Carboplatina Accord com alimentos e bebidas

Não existe qualquer interação conhecida entre carboplatina e o álcool. Contudo, deve verificar com o seu médico para saber se carboplatina pode afetar a capacidade do fígado para reagir contra o álcool.

Gravidez, amamentação e fertilidade

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.

Gravidez

Devido ao possível risco de defeitos congénitos, as doentes do sexo feminino com potencial de engravidar devem utilizar métodos de contraceção antes e durante o tratamento com carboplatina.

Amamentação

Não se sabe se a carboplatina é excretada no leite materno. Portanto, durante o tratamento com Carboplatina Accord deve interromper a amamentação.

Fertilidade

Os homens tratados com este medicamento são aconselhados a não ter filhos durante e até 6 meses após o tratamento. Devem obter informações sobre a conservação de sémen antes do tratamento devido à possibilidade de infertilidade irreversível.

O tratamento com carboplatina pode reduzir temporariamente ou permanentemente a fertilidade em homens e mulheres. Fale com o seu médico se tiver dúvidas.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não conduza nem utilize máquinas se tiver algum efeito indesejável que possa diminuir a sua capacidade de conduzir ou utilizar máquinas, como náuseas, vômitos, agravamento da visão ou alterações na visão e audição.

3. Como utilizar Carboplatina Accord

Este medicamento vai ser-lhe administrado por perfusão (gota-a-gota) numa veia durante 15-60 minutos.

Dose

O seu médico irá calcular a dose correta de carboplatina e a frequência com que deve ser administrada.

A dose que lhe será administrada depende da sua condição médica, tamanho e da sua função renal.

O seu médico irá verificar o funcionamento dos seus rins através de amostras de sangue ou urina. Irá efetuar análises sanguíneas frequentes após a administração de carboplatina. Também pode verificar se há danos nos nervos e perda de audição.

Haverá, provavelmente, um intervalo de 4 semanas entre cada dose de carboplatina.

Se lhe for administrado mais Carboplatina Accord do que deveria

Este medicamento vai-lhe ser administrado num hospital, sob a supervisão de um médico. É pouco provável que lhe seja administrado medicamento a menos ou mais, no entanto, informe o seu médico ou enfermeiro se tiver alguma preocupação.

Se parar de utilizar Carboplatina Accord

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas.

Informe imediatamente o seu médico se detetar qualquer um dos seguintes sintomas:

- Ocorrência anormal de nódoas negras, hemorragia ou sinais de infeção como dores de garganta e temperatura elevada.
- Reação alérgica grave (anafilaxia/reacção anafilática) - pode ocorrer subitamente uma erupção cutânea com comichão (urticária), inchaço das mãos, pés, tornozelos, face, lábios, boca ou garganta (que pode causar dificuldade em engolir ou em respirar) e pode sentir que vai desmaiar.
- Síndrome urémica-hemolítica (uma doença caracterizada por insuficiência renal aguda), diminuição da urina ou sangue na urina.
- Cãibras musculares, fraqueza muscular, confusão, perda ou alterações na visão, batimento cardíaco irregular, insuficiência renal ou resultados de análises ao sangue anormais (sintomas da síndrome de lise tumoral que pode ser provocada pela decomposição rápida das células tumorais) (ver secção 2).
- Acidente vascular cerebral (AVC) (dormência súbita ou fraqueza na face, braço ou perna, especialmente num lado do corpo).
- Obstrução nos vasos sanguíneos (doença veno-oclusiva e embolismo), inchaço ou sensibilidade da perna/braço.
- Dor no peito que pode ser um sinal de uma potencial reacção alérgica grave chamada síndrome de Kounis.

Estes são efeitos indesejáveis graves. Pode necessitar de tratamento médico urgente.

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)

- Cansaço, falta de ar e palidez provocado pela anemia (afeção na qual existe uma diminuição do número de glóbulos vermelhos).
- Enjoo (náuseas) ou má disposição (vómitos)
- Dor e cólicas abdominais

As análises também podem mostrar:

- Alterações nos glóbulos vermelhos e glóbulos brancos e plaquetas do sangue (mielossupressão)
- Aumentos dos níveis de ureia no sangue
- Diminuição dos níveis de sódio, potássio, cálcio e magnésio no sangue
- Níveis anormais das enzimas do fígado

Frequentes (podem afetar mais de 1 em 100 pessoas)

- Diarreia ou prisão de ventre
- Erupção cutânea e/ou pele com comichão
- Zumbido nos ouvidos ou perturbação da audição
- Queda de cabelo
- Sintomas de tipo gripal
- Sinais de infeção como febre ou dores de garganta
- Sintomas de reação alérgica grave que incluem aparecimento repentino de respiração sibilante ou de aperto no peito, inchaço das pálpebras, face ou lábios, rubor facial, hipotensão, ritmo cardíaco acelerado (taquicardia), urticária, dispneia, tonturas e choque anafilático.
- Formigueiro ou dormência nas mãos, pés, braços ou pernas
- Sensação de queimadura ou picadas
- Diminuição dos reflexos tendinosos
- Alteração ou perda do paladar
- Agravamento temporário da visão ou alterações na visão
- Distúrbios cardíacos
- Aperto no peito ou respiração
- Doença pulmonar intersticial (um grupo de distúrbios do pulmão em que os tecidos pulmonares profundos ficam inflamados)
- Feridas nos lábios ou úlceras na boca (distúrbios da membrana mucosa)
- Dor ou desconforto nos ossos, articulações, músculos ou estruturas adjacentes (distúrbios musculoesqueléticos)
- Problemas renais ou urinários
- Cansaço/fraqueza extrema (astenia)

As análises também podem mostrar:

- Aumento do nível de bilirrubina e creatinina no sangue
- Níveis aumentados de ácido úrico no sangue que podem causar gota

Raros (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas)

- Perda de visão temporária
- Sensação de mal-estar com temperatura elevada devido a níveis baixos dos glóbulos brancos (neutropenia febril)

Muito raros (podem afetar até 1 em 10.000 pessoas)

- Formação de cicatrizes nos pulmões que causam falta de ar e/ou tosse (fibrose pulmonar)

Desconhecido (frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

- Cancros provocados pelo tratamento com carboplatina (tumores malignos secundários)
- Boca seca, cansaço e dor de cabeça devido à perda excessiva de água corporal (desidratação)
- Perda de apetite, anorexia
- Insuficiência grave da função do fígado, lesão ou morte das células hepáticas
- Insuficiência cardíaca
- Alterações na pressão arterial (hipertensão ou hipotensão)
- Distúrbios da pele, tais como urticária, erupção cutânea, vermelhidão da pele (eritema) e comichão
- Inchaço ou dor no local de injeção

- Grupo de sintomas como cefaleias, alteração da função mental, convulsões e visão alterada (desde visão desfocada até à perda de visão). Estes são sintomas da síndrome da leucoencefalopatia posterior reversível, um distúrbio neurológico raro
- Pancreatite
- Dor ou inflamação no interior da boca (estomatite)
- Infecção pulmonar
- Distúrbio do cérebro (encefalopatia)
- Anemia devido à destruição anormal dos glóbulos vermelhos (anemia hemolítica)

Carboplatina pode provocar problemas no sangue, fígado e rins. O seu médico irá recolher amostras de sangue para verificar esses problemas.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente ao INFARMED, I.P. através dos contactos abaixo. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>
(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos
Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53
1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

e-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

5. Como conservar Carboplatina Accord

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo, após VAL.

O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar a temperatura inferior a 25°C. Não refrigerar ou congelar. Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Em uso: A estabilidade química e física foi demonstrada durante 24 horas à temperatura ambiente e durante 30 horas a 2°C - 8°C.

Sob o ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado imediatamente. Se não for imediatamente utilizado, os períodos de conservação em uso e as condições antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e, normalmente, não devem ser superiores a 24 horas entre 2°C e 8°C, a não ser que a diluição tenha sido efetuada em condições assépticas controladas e validadas.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização <ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como eliminar os medicamentos de que já não necessita. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Carboplatina Accord

A substância ativa é a carboplatina.

Cada 1 ml de concentrado para solução para perfusão contém 10 mg de carboplatina.

Cada frasco para injetáveis de 5 ml contém 50 mg de carboplatina.

Cada frasco para injetáveis de 15 ml contém 150 mg de carboplatina.

Cada frasco para injetáveis de 45 ml contém 450 mg de carboplatina.

Cada frasco para injetáveis de 60 ml contém 600 mg de carboplatina.

O outro componente é a água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de Carboplatina Accord e conteúdo da embalagem

Concentrado para solução para perfusão

Carboplatina Accord é uma solução límpida, incolor a amarelo pálido ligeiramente.

5 ml, 15 ml, 45 ml ou 60 ml de concentrado para solução disponível em frasco para injetáveis de vidro tipo I cor âmbar de 5 ml / 15 ml / 50 ml / 100 ml.

Os frascos para injetáveis são fechados com uma tampa de borracha de clorobutilo cinzenta/tampa de borracha siliconizada, previamente lavada, com uma tampa flip off de alumínio.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Accord Healthcare, S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n, Edifíci Est 6ª planta,

08039 Barcelona,

Espanha

Fabricante

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,

ul. Lutomiarska 50,95-200 Pabianice,

Polónia

Este medicamento encontra-se autorizado nos Estados Membros do Espaço Económico Europeu (EEE) sob as seguintes denominações:

Nome do Estado Membro	Nome do medicamento
Áustria	Carboplatin Accord 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer

	Infusionslösung
Bélgica	Carboplatin Accord Healthcare 10mg/ml concentré pour solution de perfusion/ concentraat voor oplossing voor infusie/ Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
República Checa	Carboplatin Accord 10 mg/ml koncentrát pro přípravu infuzního roztoku
Alemanha	Carboplatin Accord 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Dinamarca	Carboplatin Accord 10mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning
Estónia	Carboplatin Accord 10 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat
Espanha	Carboplatin Accord 10 mg/ml Concentrado para solución para perfusión EFG
Finlândia	Carboplatin Accord 10 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten/ koncentrat till infusionsvätska, lösning
Hungria	Carboplatin Accord 10 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz
Irlanda	Carboplatin 10 mg/ml Concentrate for Solution for Infusion
Itália	Carboplatino Accord 10 mg/ml Concentrato per soluzione per infusione
Lituânia	Carboplatin Accord 10mg/ml
Letónia	Carboplatin Accord 10 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
Países Baixos	Carboplatin Accord 10 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie
Noruega	Carboplatin Accord 10 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske
Polónia	Carboplatin Accord
Portugal	Carboplatina Accord 10 mg/ml concentrado para solução para perfusão
Suécia	Carboplatin Accord 10 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning
República Eslovaca	Carboplatin Accord 10 mg/ml infúzny koncentrá
Reino Unido	Carboplatin 10 mg/ml concentrate for solution for infusion

Este folheto foi aprovado pela última vez em

A informação seguinte destina-se apenas aos médicos e aos profissionais dos cuidados de saúde:

Instruções de utilização - Citotóxico

Carboplatina deve ser utilizado apenas por via intravenosa. A posologia recomendada de Carboplatina Accord em doentes adultos previamente não tratados com função renal normal, isto é, com uma depuração da creatinina superior a 60 ml/min é de 400 mg/m² sob a forma de uma dose intravenosa única de curta duração administrada por perfusão de 15 a 60 minutos. Como alternativa, pode utilizar-se a fórmula de Calvert abaixo indicada para determinar a posologia:

Dose (mg) = AUC alvo (mg/ml x min) x [TFG ml/min + 25]

Dose (mg) = AUC alvo (mg/ml x min) x [TFG ml/min + 25]

AUC alvo	Quimioterapia planeada	Estado de tratamento do doente
5-7 mg/ml.min	Carboplatina monoterapia em	Previamente não tratado
4-6 mg/ml.min	Carboplatina monoterapia em	Previamente não tratado
4-6 mg/ml.min	Carboplatin mais ciclofosfamida	Previamente não tratado

Nota: Com a fórmula de Calvert, a dose total de Carboplatina é calculada em mg, não em mg/m².

A terapêutica não deve ser repetida até quatro semanas após o ciclo anterior de Carboplatina e/ou até a contagem de neutrófilos ser pelo menos de 2.000 células/mm³ e a contagem de plaquetas ser pelo menos de 100.000 células/mm³.

Recomenda-se uma diminuição da dose inicial de 20% a 25% em doentes que apresentem fatores de risco tais como tratamento mielossupressor anterior e mau estado de desempenho (ECOG-Zubrod de 2-4 ou Karnofsky inferior a 80).

Recomenda-se a determinação do valor mínimo hematológico através de hemogramas semanais durante os ciclos iniciais de tratamento com Carboplatina Accord para ajustes posológicos ulteriores.

Compromisso da função renal:

Em doentes com compromisso da função renal, a dose de carboplatina deve ser reduzida (consultar a fórmula de Calvert) e os valores mínimos hematológicos e a função renal devem ser monitorizados.

Os doentes com valores da depuração da creatinina inferiores a 60 ml/min estão em maior risco de desenvolver mielossupressão. A frequência de leucopenia grave, neutropenia ou trombocitopenia foi cerca de 25%, com as seguintes recomendações posológicas:

Terapêutica de associação:

A utilização ótima de Carboplatina Accord em associação com outros mielossupressores exige ajustes posológicos de acordo com o regime e esquema terapêutico que serão adotados.

Doentes pediátricos:

A segurança e eficácia da carboplatina em crianças ainda não foi estabelecida. Não existem dados disponíveis. Como não existe experiência suficiente com a carboplatina em crianças, não se podem fazer recomendações posológicas específicas.

Idosos:

No caso de doentes com idade superior a 65 anos, é necessário o ajuste da dose de carboplatina, no início e nos ciclos de tratamento subseqüentes, em função do estado geral de saúde do doente.

Diluição e reconstituição:

O medicamento deve ser diluído antes da perfusão, com solução de dextrose a 5% ou com solução de cloreto de sódio a 0,9% de modo a obter uma concentração mínima de 0,5 mg/ml.

Incompatibilidades

Carboplatina pode interagir com o alumínio formando um precipitado preto. Agulhas, seringas, cateteres ou conjuntos intravenosos que contenham partes em alumínio que possam entrar em contacto com a carboplatina não devem ser utilizados para a preparação ou administração do fármaco. A precipitação pode produzir uma diminuição da atividade antineoplásica.

Prazo de validade e conservação

Carboplatina Accord destina-se apenas a utilização única.

Antes da abertura

Conservar a temperatura inferior a 25°C. Não refrigerar ou congelar. Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Após a diluição

Em uso: A estabilidade química e física em uso foi demonstrada durante 24 horas à temperatura ambiente e durante 30 horas a 2°C - 8°C.

Sob o ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado imediatamente. Se não for imediatamente utilizado, os períodos de conservação em uso e as condições antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e, normalmente, não devem ser superiores a 24 horas entre 2°C e 8°C, a não ser que a diluição tenha sido efetuada em condições assépticas controladas e validadas.

INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO/GUIA RELATIVO AO MANUSEAMENTO, PREPARAÇÃO E ELIMINAÇÃO PARA UTILIZAÇÃO COM CARBOPLATINA

Manuseamento de Carboplatina

Como com outros agentes antineoplásicos, Carboplatina deve ser preparado e manuseado com precaução.

Devem ser tomadas as medidas de proteção seguintes durante o manuseamento de Carboplatina.

O pessoal deve ter recebido formação sobre as técnicas apropriadas para a reconstituição e manuseamento

Carboplatina deve ser preparada para administração apenas por profissionais com formação na utilização segura de agentes quimioterapêuticos. O pessoal que manuseia Carboplatina Accord deve usar vestuário protetor: óculos de proteção, batas, luvas descartáveis e máscaras.

Deve ser especificada uma área designada para a preparação das seringas (de preferência sob um sistema de fluxo laminar) com a bancada de trabalho protegida por papel absorvente revestido por plástico descartável

Todo o material utilizado para a reconstituição, administração ou limpeza (incluindo luvas) deve ser colocado em sacos para eliminação de resíduos de alto risco, para incineração a temperatura elevada.

Os derrames ou fugas devem ser tratados com uma solução de hipoclorito de sódio (1% de cloro disponível), de preferência por embebedimento, e depois com água. Todos os materiais contaminados e de limpeza devem ser colocados em sacos para a eliminação de resíduos de alto risco para incineração. O contacto accidental com a pele ou olhos deve ser tratado imediatamente lavando com uma quantidade abundante de água, de água e sabão ou de solução de bicarbonato de sódio.

Contudo, não escoriar a pele usando uma escova utilizada na limpeza cirúrgica das mãos. Deve consultar-se um médico. Lavar sempre as mãos após tirar as luvas.

Preparação da solução para perfusão

O medicamento deve ser diluído antes da utilização. Pode ser diluído com dextrose ou com cloreto de sódio até perfazer concentrações tão baixas como 0,5 mg/ml (500 microgramas/ml).

Eliminação

Os medicamentos não devem ser eliminados na canalização ou no lixo doméstico. Todo o material utilizado para a preparação e administração ou que entre em contato com a carboplatina deve ser eliminado de acordo com as normas locais relativas ao manuseamento de compostos citotóxicos.