

## KULLANMA TALİMATI

### SUBMEX 15 mg/0.6 mL enjeksiyonluk çözelti içeren kullanıma hazır şırınga

Steril, Sitotoksik

Deri altına uygulanır.

- **Etkin madde:** 0.6 ml çözelti 15 mg metotreksat içerir.
- **Yardımcı maddeler:** Sodyum klorür(tonisite ayarlayıcı), sodyum hidroksit(pH ayarlayıcı), hidroklorik asit(pH ayarlayıcı), enjeksiyonluk su(çözücü), azot gazı(stabilizör).

**Bu ilacı kullanmaya başlamadan önce bu KULLANMA TALİMATINI dikkatlice okuyunuz, çünkü sizin için önemli bilgiler içermektedir.**

- *Bu kullanma talimatını saklayınız. Daha sonra tekrar okumaya ihtiyaç duyabilirsiniz.*
- *Eğer ilave sorularınız olursa lütfen doktorunuza ya da eczacınıza danışınız.*
- *Bu ilaç kişisel olarak sizin için reçete edilmiştir. Başkalarına vermeyiniz.*
- *Bu ilacın kullanımı sırasında, doktora veya hastaneye gittiğinizde doktorunuza bu ilacı kullandığınızı söyleyiniz.*
- *Bu talimatta yazılanlara aynen uyunuz. İlaç hakkında size önerilen dozun dışında **yüksek veya düşük** doz kullanmayınız.*

### **Bu Kullanma Talimatında:**

1. **SUBMEX nedir ve ne için kullanılır?**
2. **SUBMEX'i kullanmadan önce dikkat edilmesi gerekenler**
3. **SUBMEX nasıl kullanılır?**
4. **Olası yan etkiler nelerdir?**
5. **SUBMEX'in saklanması**

**Başlıkları yer almaktadır.**

#### **1. SUBMEX nedir ve ne için kullanılır?**

- SUBMEX, etken madde olarak metotreksat içerir.
- Kutuda enjeksiyonluk solüsyon içeren kullanıma hazır 1 adet şırınga olarak sunulur.

Metotreksat, aşağıdaki özelliklere sahip olan bir maddedir:

- Vücuttaki bazı hücrelerin hızlı şekilde çoğalmasını engeller.
- Bağışıklık sisteminin (vücudun kendini savunma mekanizması) etkinliğini azaltır.
- Antiinflamatuvar (iltihap giderici) etkilere sahiptir.

SUBMEX aşağıdaki hastalıkların tedavisi için endikedir:

- Yetişkin hastalardaki aktif romatoid artrit (iltihaplı eklem hastalığı)
- Steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlara cevabın yetersiz olduğu aktif juvenil idiopatik artrit (JİA) (kalıcı eklem iltihabı) poliartrit (çok kısa aralıklarla ya da aynı anda birden çok eklemde ortaya çıkan iltihabi süreç) formları
- Bilinen tedaviye yanıt vermeyen yetişkin hastalarda şiddetli ve yaygın psöriazis (sedef hastalığı) ve aktif psöriatik artrit (sedef hastalarında görülen eklem iltihabı)
- Yetişkin hastalarda diğer ilaçlar ile yeterli tedavinin mümkün olmadığı durumlarda hafif veya orta şiddetli Crohn hastalığının (sindirim kanalının iltihabi bir hastalığı) tedavisinde kullanımı endikedir.

Romatoid artrit, sinoviyel zarların (eklem zarları) iltihabı ile karakterize kronik kollajen hastalıktır (süregelen bağ doku hastalığı). Bu zarlar birçok eklem için kayganlaştırıcı görevi gören bir sıvı üretmektedir. İltihap, zarların kalınlaşmasına ve eklem şişmesine neden olmaktadır.

Juvenil artrit, 16 yaşından küçük çocuklarda görülen bir hastalıktır. Hastalığın ilk 6 ayı içinde 5 ya da daha fazla eklem etkilenirse poliartrit form belirir.

Psöriatik artrit cilt ve tırnaklarda, özellikle de el ve ayak parmağı eklemlerinde psoriatik lezyonlar gösteren bir artrit (eklem iltihabı) tipidir.

Psöriazis kalın, kuru, gümüşümsü, yapışkan kabuklarla kaplı kırmızı yamalarla karakterize sıklıkla karşılaşılan kronik bir cilt hastalığıdır.

SUBMEX hastalığın gelişimini değiştirir ve yavaşlatır.

Crohn hastalığı, karın ağrısı, ishal, kusma veya kilo kaybı gibi belirtilere neden olarak gastrointestinal sistemin herhangi bir bölümünü etkileyebilecek bir tür iltihabi bağırsak hastalığıdır.

## **2. SUBMEX’i kullanmadan önce dikkat edilmesi gerekenler**

### **SUBMEX’i aşağıdaki durumlarda KULLANMAYINIZ**

Eğer;

- Metotreksat’a veya SUBMEX’in içerisindeki herhangi bir bileşiğe karşı aşırı duyarlılığınız (alerji) varsa
- Şiddetli karaciğer, böbrek veya kan hastalığınız varsa
- Düzenli olarak yüksek miktarda alkol tüketiyorsanız
- Tüberküloz, HIV veya diğer immün yetmezlik sendromları gibi şiddetli bir enfeksiyonunuz varsa
- Ağız, mide ya da bağırsak ülseriniz (yara) varsa
- Hamileyseniz ya da emziriyorsanız
- Aynı zamanda canlı aşılar ile aşılanmaktaysanız.

### **SUBMEX’i aşağıdaki durumlarda DİKKATLİ KULLANINIZ**

Eğer;

- Yaşlıysanız ya da kendinizi genelde kötü ve güçsüz hissediyorsanız
- Karaciğer fonksiyonunuz bozursa
- Su kaybınız (dehidrasyon) varsa

### **Tavsiye edilen tetkikler ve güvenlik önlemleri**

SUBMEX düşük dozlarda uygulandığında dahi, şiddetli yan etkiler meydana gelebilmektedir. Bu yan etkileri zamanında tespit edebilmek için, doktorunuz tarafından kontroller ve laboratuvar testleri yapılmalıdır.

### **Tedavi öncesi**

Tedaviye başlanmadan önce, yeterli kan hücrelerine sahip olup olmadığınızı, karaciğer fonksiyonunuzu, serum albümin (kanda bulunan bir protein) seviyelerinizi ve böbrek fonksiyonunuzu kontrol etmek için kan örnekleri alınacaktır. Doktorunuz aynı zamanda da tüberküloz (verem, etkilenen dokuda küçük nodüller ile kombinasyon halinde bulaşıcı bir hastalık) hastası olup olmadığınızı kontrol edecektir ve akciğer röntgeninizi çekecektir.**Tedavi**

### sırasında

Aşağıdaki testleri tedavinin başlangıcından sonraki ilk 6 ay için ayda bir kez ve sonrasında da en az 3 ayda bir kez yaptırmanız gerekecektir:

- Mukoza değişiklikleri için ağız ve boğaz muayenesi
- Kan testleri
- Karaciğer fonksiyonunuzun kontrolü
- Böbrek fonksiyonunuzun kontrolü
- Solunum sisteminin kontrolü ve gerekliyse akciğer fonksiyon testi

Metotreksat bağışıklık sisteminizi ve aşılama sonuçlarınızı etkileyebilir. Aynı zamanda immünolojik test sonuçlarınızı da etkileyebilmektedir. Aktif olmayan, kronik enfeksiyonlar (örn. herpes zoster (zona), verem, hepatit B veya C) alevlenebilmektedir. SUBMEX ile tedavi sırasında canlı aşılar ile aşı yapılmamanız gerekmektedir.

Radyasyon kaynaklı dermatit (bir tür deri hastalığı) ve güneş yanığı SUBMEX tedavisi sırasında yeniden ortaya çıkabilir (recall-reaksiyonu).

Psöriatik lezyonlar, UV ışınları ve metotreksatın SUBMEX'in aynı anda uygulanması sırasında şiddetlenebilir.

Lenf düğümlerinin büyümesi (lenfoma) nadiren de olsa meydana gelebilmektedir, bu durumda tedavi sonlandırılmalıdır.

İshal SUBMEX'in toksik etkisi olabilir ve tedavinin kesilmesini gerektirir. Eğer sizde ishal görülürse, lütfen doktorunuzla konuşun.

Ensefalopati (bir beyin hastalığı) / lökoensefalopati (beyindeki beyaz maddede görülen özel bir hastalık) metotreksat tedavisi alan kanser hastalarında bildirilmiştir ve bu durumlar diğer hastalıklar için metotreksat tedavisi alan hastalarda da göz ardı edilemez.

Bu uyarılar, geçmişteki herhangi bir dönemde dahi olsa sizin için geçerliyse lütfen doktorunuza danışınız.

### **SUBMEX'in yiyecek ve içecek ile kullanılması**

Çok miktarda kahve, kafein içeren alkolsüz içecekler ve siyah çay tüketiminin yanı sıra alkol tüketimi SUBMEX tedavisi sırasında önlenmelidir.

### **Hamilelik**

*İlacı kullanmadan önce doktorunuza veya eczacınıza danışınız.*

Eğer hamileyseniz, hamile olduğunuzu düşünüyorsanız veya hamile kalmayı planlıyorsanız bu ilacı almaya başlamadan önce doktorunuza veya eczacınıza danışınız.

Hamilelik sırasında SUBMEX kullanmamanız gerekmektedir. Fetüsün (cenin) zarar görmesi ve düşük riski vardır. SUBMEX ile tedavi sırasında ve tedavi sonlandırıldıktan altı ay sonrasına kadar kadın ve erkekler etkin bir doğum kontrol yöntemi kullanmalıdır.

Çocuk doğurma çağındaki kadınlar için, tedavi öncesinde gebelik testi yapılması gibi uygun tedbirler alınarak bu kadınların hamile olmadığından kesinlikle emin olunmalıdır.

Metotreksat genotoksik olduğundan hamile kalmak isteyen kadınların genetik danışmanlık desteği almaları tavsiye edilmektedir ve erkekler tedaviden önce spermelerini koruma imkanı konusunda tavsiye almalıdırlar.

*Tedaviniz sırasında hamile olduğunuzu fark ederseniz hemen doktorunuza veya eczacınıza danışınız.*

### **Emzirme**

*İlacı kullanmadan önce doktorunuza veya eczacınıza danışınız.*

SUBMEX ile tedaviye başlamadan önce ve tedavi sırasında emzirme bırakılmalıdır.

### **Araç ve makine kullanımı**

SUBMEX ile tedavi sırasında merkezi sinir sistemini de etkileyen yorgunluk ve baş dönmesi gibi yan etkiler görülebilir. Bu nedenle, bazı kişilerde araç sürmek ya da makine kullanmak sorun yaratabilmektedir. Eğer yorgunluk ya da uyuşukluk hissediyorsanız, araç veya makine kullanmamalısınız.

### **SUBMEX'in içeriğinde bulunan bazı yardımcı maddeler hakkında önemli bilgiler**

Bu tıbbi ürün her dozunda 23 mg'dan (1 mmol) daha az sodyum içermektedir. Yani esasında sodyum içermez. Bu dozda sodyuma bağlı herhangi bir yan etki beklenmemektedir.

### **Diğer ilaçlarla birlikte kullanımı**

SUBMEX aşağıda belirtilen ilaçlar ile beraber kullanılırsa tedavinin etkisi etkilenebilir:

- Karaciğere veya kan sayımına zarar veren ilaçlar (örn. leflunomide)
- Antibiyotikler (belirli enfeksiyonların önlenmesinde/enfeksiyonların tedavisinde kullanılan ilaçlar). Tetrasiklinler, kloramfenikol ve emilemeyen geniş spektrumlu antibiyotikler, penisilinler, glikopeptidler, sülfonamidler (belirli enfeksiyonların önlenmesinde/enfeksiyonların tedavisinde kullanılan sülfür içeren ilaçlar), siprofloksasin ve sefalotin gibi antibiyotikler
- Steroid olmayan antiinflatuvar ilaçlar olarak bilinen ağrı ve/veya iltihap tedavisinde kullanılan bazı ilaçlar (örn. diklofenak ve ibuprofen, asetilsalisilik asit gibi salisilatlar ve metamizol gibi pirazoller)
- Probenesid (gut tedavisinde kullanılan ilaçlar)
- Kıvrım diüretikleri (idrar söktürücü) gibi zayıf organik asitler
- Trimetoprim-sülfametoksazol (antibiyotik), pirimetamin gibi kemik iliği üzerinde istenmeyen etkilere neden olan tıbbi ürünler
- Sülfasazalin (antiromatik ilaçlar)
- Azatiyoprin (bazen romatoid artrit şiddetli formlarında kullanılan bağışıklık sistemini baskılayan ajanlar)
- Merkaptopürin (sitostatik madde)
- Retinoidler (psöriazis ve diğer deri hastalıkları için kullanılan ilaç)
- Teofilin (bronşiyal astım ve diğer akciğer hastalıkları için kullanılan ilaç)
- Proton pompası inhibitörleri (mide hastalıklarının tedavisinde kullanılan ilaçlar)
- Hipoglisemikler (kan şekerini düşürmek için kullanılan ilaçlar)
- Levetirasetam(sara tedavisinde kullanılan ilaç) ile metotreksatın birlikte uygulanması metotreksat temizlenmesini azaltır. Bu yüzden kandaki metotreksat konsantrasyonunun potansiyel olarak toksik seviyelere kadar artmasına/uzamasına neden olduğu bildirilmiştir. Bu iki ilacı birlikte kullanan hastaların doktor kontrolünde kan metotreksat ve levetirasetam seviyeleri dikkatle incelenmelidir.

Folik asit içeren vitaminler tedavinizin etkisini bozabilir ve bu vitaminler yalnızca doktorunuzun tavsiyesi ile alınmalıdır.

Canlı aşular ile aşı yapılmasından kaçınılmalıdır.

*Eğer reçeteli ya da reçetesiz herhangi bir ilacı şu anda kullanıyorsanız veya son zamanlarda kullandınız ise lütfen doktorunuza veya eczacınıza bunlar hakkında bilgi veriniz.*

### **3. SUBMEX nasıl kullanılır?**

#### **Uygun kullanım ve doz/uygulama sıklığı için talimatlar:**

Doktorunuz sizin için bireysel olarak uygulanacak doza karar verecektir. Tedavinin etkisini görebilmek için 4 ila 8 hafta geçmesi gerekmektedir. Tedavi sürenize doktorunuz karar verecektir.

SUBMEX yalnızca haftada bir kez uygulanır. Doktorunuzla beraber enjeksiyon için her hafta uygun bir gün belirleyiniz.

#### **Uygulama yolu ve metodu:**

SUBMEX enjeksiyon deri altına uygulanabilir.

Yerel gerekliliklere uygun olarak taşıma ve imha şekli diğer hücre bölünmesini durdurucu (sitotoksik) ilaçlar ile uyumlu olmalıdır. Hamile sağlık hizmeti personeli SUBMEX'i taşımamalı ve/veya uygulamamalıdır.

Metotreksat cilt yüzeyi veya mukoza ile temas etmemelidir. Ürün içeriği ile direkt temas durumunda, etkilenen bölge hemen bol su ile durulanmalıdır.

#### **Değişik yaş grupları**

##### **Çocuklarda kullanımı:**

3 yaşın altındaki çocuklarda yeterli deneyim olmadığından, bu yaş grubunda kullanılması önerilmez.

Çocuklarda kullanıma ilişkin kısıtlı veriye bağlı olarak, juvenil idiyomatik artritte kullanım deri altına enjeksiyonla sınırlandırılmıştır.

##### **Yaşlılarda kullanımı:**

Yaşlı hastalarda doz azaltılması gerekebilir.

#### **Özel kullanım durumları**

##### **Böbrek/karaciğer yetmezliği:**

SUBMEX böbrek fonksiyonu zayıf olan hastalarda ve özellikle alkole bağlı ciddi karaciğer hastalığı geçirmiş veya geçirmekte olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

*Eğer SUBMEX'in etkisinin çok güçlü veya zayıf olduğuna dair bir izleniminiz var ise doktorunuz veya eczacınız ile konuşunuz.*

#### **Kullanmanız gerekenden daha fazla SUBMEX kullandıysanız**

Doktorunuzun doz önerilerine uyunuz. Kendi kararınız ile dozu değiştirmeyiniz.

*SUBMEX'ten kullanmanız gerekenden fazlasını kullanmışsanız bir doktor veya eczacı ile konuşunuz.*

Doktorunuz, zararlı etkinin şiddetine göre gerekli tedaviye karar verecektir.

### **SUBMEX'i kullanmayı unutursanız**

*Unutulan dozları dengelemek için çift doz almayınız.*

Doktorunuz ile konuşunuz. Doktorunuz tarafından reçetelenen dozu mümkün olduğunca kısa sürede alınız ve sonrasında her hafta almaya devam ediniz.

### **SUBMEX ile tedavi sonlandırıldığında oluşabilecek etkiler**

Doktorunuzun onayı olmadan, SUBMEX tedavisini durdurmak hastalığınızın daha kötüye gitmesine neden olabilir. Doktorunuzun onayı olmadan tedaviyi sonlandırmayınız.

## **4. Olası yan etkiler nelerdir?**

Tüm ilaçlar gibi SUBMEX'in içeriğinde bulunan maddelere duyarlı olan kişilerde yan etkiler olabilir.

Yan etkilerin sıklığı ve şiddeti doz ve uygulama sıklığı ile ilişkilidir. Düşük dozlarda bile ciddi yan etkiler görülebileceğinden dolayı, doktorunuz tarafından düzenli olarak izlenmeniz önemlidir.

Doktorunuz kanda gelişen bozuklukları [düşük beyaz kan hücresi, düşük platelet (kan pulcuğu) ve lenfoma (lenf düğümlerinin büyümesi) gibi], böbrek ve karaciğerdeki değişiklikleri kontrol etmek için testler yapacaktır.

Aşağıdaki etkiler sizde görülürse **derhal doktorunuza bildiriniz**. Bu etkiler ciddi ve potansiyel olarak yaşamı tehdit eden etkiler olarak belirtilir ve acil özel tedavi gerektirir.

- Kalıcı, kuru, balgamsız öksürük, nefes darlığı ve ateş. Bunlar akciğer iltihabının (pnömoni) belirtileri olabilir [yaygın - 10 kişide 1'den az kişiyi etkileyebilir].
- Gözün beyaz kısmında ve deride sarılık gibi karaciğer hasarı belirtileri; metotreksat kronik karaciğer hasarına (karaciğer sirozu), karaciğerde yara oluşumuna (karaciğer fibrozu), karaciğerde yağ dokusunda bozulmaya [yaygın olmayan - 100 kişide 1'den az kişiyi etkileyebilir], karaciğer iltihabına (akut hepatit) [seyrek – 1.000 kişide 1'den az kişiyi etkileyebilir] ve karaciğer yetmezliğine [çok seyrek – 10.000 kişide 1'den az kişiyi etkileyebilir] neden olabilir.
- Kırmızı kaşıntılı deriyi içeren deri döküntüleri, eller, ayaklar, ayak bilekleri, yüz, dudaklar, ağız veya boğazın şişmesi (yutma veya solunum güçlüğüne yol açabilir) ve bayılma hissi gibi alerji belirtileri; bu belirtiler şiddetli alerjik reaksiyonlar ya da anafilaktik şok belirtileri olabilir [seyrek – 1.000 kişide 1'den az kişiyi etkileyebilir].
- Eller, ayak bilekleri ve ayaklarda şişme, idrara çıkma sıklığında değişiklik, idrara çıkamama veya idrara çıkmada azalma gibi böbrek hasarı belirtileri; bu belirtiler böbrek yetmezliği belirtileri olabilir [seyrek – 1.000 kişide 1'den az kişiyi etkileyebilir].
- Ateş, döküntü, ağrı veya boğaz ağrısı gibi enfeksiyon belirtileri; metotreksat sizi enfeksiyonlara daha duyarlı yapabilir. Seyrek olarak görülen [1.000 kişide 1'den az kişiyi etkileyebilir] belirli bir akciğer iltihabı (pnömoni) türü (*Pneumocystis carinii* pnömonisi) veya kan zehirlenmesi (sepsis) gibi ciddi enfeksiyonlar oluşabilir.
- Ciddi ishal, kanlı kusma ve siyah veya katrana benzeyen dışkı. Bu belirtiler metotraksatin neden olduğu seyrek [1.000 kişide 1'den az kişiyi etkileyebilir] gastrointestinal ülser gibi

ciddi gastrointestinal sistem komplikasyonlarını (hastalıkla birlikte ortaya çıkan rahatsızlıklar) gösterebilir.

- Ateş ve genel durumun ciddi olarak bozulması, ya da boğaz ağrısı ya da ağız veya idrar sorunları ile birlikte ani ateş; metotreksat çok seyrek olarak [10.000 kişide 1'den az kişiyi etkileyebilir] beyaz kan hücrelerinde keskin bir düşüşe (agranülositoz) ve ciddi kemik iliği baskılanmasına neden olabilir.
- Diş eti kanamaları, idrarda kan, kan kusma gibi beklenmeyen kanamalar ya da morarma; bu kemik iliği baskılanmasının neden olduğu kan pulcuğu sayısında ciddi azalmanın belirtisi olabilir [çok seyrek – 10.000 kişide 1'den az kişiyi etkileyebilir].
- Şiddetli deri döküntüsü veya deride kabarma (ağız, göz ve genital bölgeyi etkileyebilir); bu Stevens-Johnson sendromu veya yanık deri sendromu (toksik epidermal nekroz) adı verilen çok seyrek görülen [10.000 kişide 1'den az kişiyi etkileyebilir] durumların belirtileri olabilir.

Diğer yan etkiler aşağıda belirtilmiştir:

**Çok yaygın** [10 kişide 1'den fazla kişiyi etkileyebilir]

- Ağızda iltihaplanma
- Hazımsızlık
- Mide bulantısı
- İştah kaybı
- Karaciğer enzimlerinde artış

**Yaygın** [10 kişiden 1'den az kişiyi etkileyebilir]

- Ağızda yaralar
- İshal
- Döküntü, deride kızarıklık, kaşıntı
- Baş ağrısı
- Yorgunluk
- Halsizlik
- Beyaz ve/veya kırmızı kan hücrelerinde ve/veya kan pulcuklarında azalma ile birlikte kan hücresi oluşumunda azalma (lökopeni, anemi, trombositopeni)

**Yaygın olmayan** [100 kişide 1'den az kişiyi etkileyebilir]

- Boğaz iltihabı, bağırsakların iltihabı, kusma
- Işığa artan hassasiyet, saç kaybı, romatizmal nodüllerin sayısında artış, zona, kan damarlarında iltihap, herpes benzeri deri döküntüsü, kurdeşen
- Şeker hastalığı başlangıcı
- Baş dönmesi, kafa karışıklığı, depresyon
- Serum albüminde azalma
- Kan hücreleri ve kan pulcuklarının sayısının azalması
- Mesane veya vajinada iltihap ve yara, azalmış böbrek fonksiyonu, idrara çıkmada bozukluk
- Eklem ağrısı, kas ağrısı, osteoporoz (kemik kütlelerinin azalması)

**Seyrek** [1.000 kişide 1'den az kişiyi etkileyebilir]

- Damarda kanama nedeniyle artan deri pigmentasyonu, akne, mavi lekeler
- Kan damarlarının alerjik olarak iltihaplanması, ateş, kırmızı gözler, enfeksiyon, yara iyileşmesinde bozukluk, kandaki antikor (alerji oluşturan maddeye karşı vücudun ürettiği

savunma proteini) sayısında azalma

- Görme bozuklukları
- Kalbin etrafındaki kesenin iltihaplanması, kalbin etrafındaki kesede sıvı birikimi
- Düşük kan basıncı, yerinden kopan kan pıhtısı tarafından kan damarının tıkanması (tromboembolik olaylar)
- Akciğer fibrozisi (akciğer hücrelerinin arasındaki bağ dokunun artması), nefes darlığı ve bronşiyal astım, akciğer etrafındaki kese içinde sıvı birikimi
- Elektrolit bozuklukları

**Çok seyrek** [10.000 kişide 1'den az kişiyi etkileyebilir]

- Bol kanama, toksik megakolon (akut toksik bağırsak genişlemesi)
- Tırnaklarda artan pigmentasyon, tırnak etlerinin iltihabı, fronküloz (saç köklerinde derin iltihap), küçük kan damarlarında görünür genişleme
- Kas içine ya da deri altına uygulanmasından sonra enjeksiyon bölgesinde lokal hasar (steril apse oluşumu, yağ dokusunda değişiklikler)
- Görme bozukluğu, ağrı, kol ve bacaklarda güç kaybı, uyuşma veya karıncalanma hissi, tat almada değişiklik (metalik tat), nöbet, felç, ateş ile şiddetli baş ağrısı
- Retinopati (iltihabi olmayan göz bozukluğu)
- Cinsel istek kaybı, iktidarsızlık, erkekte göğüsün büyümesi (jinekomasti), sperm oluşumunda bozukluk, adet bozukluğu, vajinal akıntı
- Lenf düğümlerinin büyümesi (lenfoma)

**Bilinmiyor** [eldeki verilerden hareketle tahmin edilmiyor]

- Lökoensefalopati (beyindeki beyaz maddede görülen bir hastalık)

Metotreksat kas içine uygulandığı zaman enjeksiyon yerinde lokal istenmeyen etkiler (yanma hissi) veya hasar (steril apse oluşumu, yağ dokusu yıkımı) yaygın olarak oluşabilir. Metotreksat deri altı uygulama ile lokal olarak iyi tolere edilir. Yalnızca tedavi sırasında azalan hafif lokal deri reaksiyonları gözlemlenmiştir.

Yan etkilerin raporlanması

Herhangi bir yan etki meydana gelmesi durumunda hekiminiz, eczacınız veya hemşireniz ile konuşunuz. Ayrıca yan etkileri [www.titck.gov.tr](http://www.titck.gov.tr) sitesinde yer alan "İlaç Yan Etki Bildirimi" ikonuna tıklayarak doğrudan Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirebileceğiniz gibi, 0 800 314 00 08 numaralı yan etki bildirim hattını da kullanabilirsiniz. Meydana gelen yan etkileri bildirerek kullanmakta olduğunuz ilacın güvenliliği hakkında daha fazla bilgi edinilmesine katkı sağlamış olacaksınız.

*Eğer bu kullanma talimatında bahsi geçmeyen herhangi bir yan etki ile karşılaşırsanız, lütfen doktorunuzu veya eczacınızı bilgilendiriniz.*

## **5. SUBMEX'in saklanması**

*Çocukların göremeyeceği, erişemeyeceği yerlerde ve ambalajında saklayınız.*

25 °C altındaki oda sıcaklığında ışıktan korunarak saklanmalıdır.

Ürün dış ambalajı içinde saklanmalıdır ve dondurulmamalıdır.

Tıbbi ürün sadece tek kullanım içindir.

**Son kullanma tarihiyle uyumlu olarak kullanınız.**



*Ambalajdaki son kullanma tarihinden sonra SUBMEX'i kullanmayınız.*

Son kullanma tarihi geçmiş veya kullanılmayan ilaçları çöpe atmayınız! evre ve şehircilik Bakanlığınca belirlenen toplama sistemine veriniz.

Sitotoksik ve sitostatik beşeri tıbbi ürünlerin kullanımları sonucu boşalan iç ambalajlarının atıkları TEHLİKELİ ATIKTIR ve bu atıkların yönetimi 2/4/2015 tarihli ve 29314 sayılı Resmi Gazetede yayımlanan Atık Yönetimi Yönetmeliđine göre yapılır.

***Ruhsat sahibi:***

Abdi İbrahim İlaç San. ve Tic. A.ř.  
Reřitpařa Mah. Eski Büyükdere Cad. No: 4 34467  
Maslak /Sarıyer/ İSTANBUL  
Tel: 0212 366 84 00  
Faks: 0212 276 20 20

***Üretim yeri:***

Onko İlaç Sanayi ve Ticaret A.ř  
Gebze Organize San. Bölgesi 1700 Sokak, No:1703  
41480 Gebze / Kocaeli

*Bu kullanma talimatı ..... tarihinde onaylanmıştır.*