KULLANMA TALİMATI

SUBMEX 15 mg/0,6 mL SC 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).

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 etkilere sahiptir.

SUBMEX aşağıdaki hastalıkların tedavisi için endikedir:
- Yetişkin hastalardaki aktif romatoid artritte (inflamatuar eklem hastalığı)
- Steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlara cevabın yetersiz olduğu aktif juvenil idiopatik artritin (JİA) (kronik eklem iltihabı) poliartritik formları
- Orta ve şiddetli psöriazis (sedef hastalığı) ve aktif psöriatik artritte (sedef hastalarında görülen eklem iltihabı)
- Orta şiddetli steroide bağlımlı Crohn hastalığı (sindirim kanalının iltihabi bir hastalığı) olan yetişkinlerde steroidler ile kombine tedavide

- Monoterapi olarak metotreksata cevap veren yetişkinlerde Crohn hastalığının devam tedavisinde 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 eklemin şişmesine neden olmaktadır.

Juvenil artrit, 16 yaşından küçük çocuklarda görülen bir hastalıktır. Hastalığın ilk 6 ayı içinde 5 ya da daha fazla eklem etkilenirse poliartritik 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 böbrek hastalığınız varsa (ciddi böbrek hastalığınızın olup olmadığını doktorunuz size söyleyebilecektir)
- Şiddetli karaciğer hastalığınız varsa (ciddi karaciğer hastalığınızın olup olmadığını doktorunuz size söyleyecektir)
- Kan hastalığınız varsa
- Düzenli olarak yüksek miktarda alkol tüketiyorsanız
- Bağışıklık sisteminiz zayıfsa
- 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
Metotreksat ile altta yatan romatolojik hastalığı olan hastalarda akciğerlerden akut kanama rapor edilmiştir. Kan tükürme veya öksürme belirtileri yaşıyorsanız derhal doktorunuza başvurmalısınız.

Lenf düğümlerinin büyümesi (lenfoma) meydana gelebilir ve bu durumda tedavi sonlandırılmalıdır.

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

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.

Siz, eşiniz veya bakıcınız, genel kas güçsüzlüğü, görme bozukluğu, düşünce, hafıza ve yönelimde kafa karışıklığına ve kişilik değişikliklerine yol açan değişiklikler de dahil olmak üzere nörolojik semptomların yeni başladığını veya kötüleştiğini fark ederseniz, derhal doktorunuza başvurunuz; çünkü bunlar çok ciddi bir hastalığın belirtileri olabilir. (ilerleyici multifokal lökoensefalopati (PML) adı verilen nadir, ciddi beyin enfeksiyonu)

Metotreksat cildinizi güneş ışığına karşı hassas hale getirebilir. Güneşten çok fazla kaçının ve güneş lambası veya şezlong kullanmayınız. Güneşe çıkmadan önce yüksek koruma faktörlü güneş koruyucu ürün kullanınız. Daima kollarınızı ve bacaklarınızı kapatan bir şapka ve kıyafet giyiniz.

<u>SUBMEX dozajına ilişkin önemli uyarı</u>
Romatizmal hastalıklar, cilt hastalıkları ve Crohn hastalığının tedavisinde kullanılan metotreksat yalnızca haftada bir kez kullanılmalıdır. Metotreksatın yanlış dozlanması ölümcül olabilecek ciddi yan etkilere yol açabilir. Lütfen kullanma talimatının 3.SUBMEX nasıl kullanılır? bölümünü çok dikkatli bir şekilde okuyunuz

SUBMEX'i kullanmadan önce aşağıdaki durumlarda doktorunuz ile konuşunuz:
- Şeker hastalığınız varsa ve insülin tedavisi görüyorsanız
- Aktif olmayan, uzun süreli enfeksiyonlarınız varsa (örn. tüberküloz, hepatit B veya C, zona [herpes zoster])
- Herhangi bir karaciğer veya böbrek hastalığınız varsa ya da geçirmişseniz
- Akciğer fonksiyonuyla ilgili sorunlarınız varsa
- Aşırı kiloluysanız
- Karnınızda veya akciğerler ile göğüs duvarı arasındaki boşlukta anormal sıvı birikiminiz varsa (assit, plevral efüzyon)
- Susuz kaldıysanız veya dehidrasyona yol açan rahatsızlıklardan şikayetçiyseniz (örn. kusma, ishal veya ağız ve dudaklarda iltihaplanma sonucu dehidrasyon)

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

<u>Çocuklar, ergenler ve yaşlılar</u>
Doz talimatları hastanın vücut ağırlığına bağlıdır.

Bu ilacın bu yaş grubunda kullanımıyla ilgili yeterli deneyim olmadığından, 3 yaşın altındaki çocuklarda kullanılması önerilmez.

SUBMEX ile tedavi edilen çocuklar, ergenler ve yaşlılar, olası yan etkilerin mümkün olduğu kadar erken tespit edilmesi için yakın tıbbi gözetim altında tutulmalıdır.

Yaşlı hastalar için doz, yaşa bağlı olarak karaciğer ve böbrek fonksiyonlarında azalma nedeniyle azaltılmalıdır.

SUBMEX tedavisi için özel önlemler
Metotreksat sperm ve yumurta üretimini geçici olarak etkilemektedir. Metotreksat düşük ve ciddi doğum kusurlarına neden olabilir. Tedaviniz süresince Metotreksat kullanan kadınsanız, metotreksat tedavisinin bitiminden sonra en az 6 ay boyunca bebek sahibi olmaktan kaçınmalısınız. Tedaviniz süresince Metotreksat kullanan erkekseniz, tedavinizin bitiminden sonra en az 3 ay boyunca çocuk sahibi olmaktan kaçınmalısınız.

Sedef hastalığının neden olduğu cilt değişiklikleri, ultraviyole ışınına maruz kalınması halinde SUBMEX tedavisi sırasında kötüleşebilir.

Metotreksat düşük dozlarda kullanılsa bile ciddi yan etkiler ortaya çıkabilmektedir. Zamanında tespit edilebilmesi için doktorunuzun kontrol muayeneleri ve laboratuvar testleri yapması gerekir.

Tedavi öncesi
Tedaviye başlanmadan önce, yeterli kan hücresine sahip olup olmadığınızı, karaciğer fonksiyonunuzu, serum albümin (kanda bulunan bir protein) seviyelerinizi ve böbrek fonksiyonunuzu kontrol etmek için kan örnekleri alınacaktır. Doktor ayrıca başka karaciğer testleri yapılmasına da karar verebilir; bunlardan bazıları karaciğerinizin görüntüleri olabilir, diğerleri ise karaciğeri daha yakından incelemek için karaciğerden küçük bir doku örneğinin alınmasına ihtiyaç duyabilir. 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
Doktorunuz aşağıdaki muayeneleri yapabilir:

- İltihaplanma veya ülserasyon gibi mukoza değişiklikleri için ağız ve boğaz muayenesi,
- Kan testleri/kan hücresi sayısıyla birlikte kan sayımı ve serum metotreksat seviyelerinin ölçümü
- Karaciğer fonksiyonunu izlemek için kan testi
- Karaciğer durumunu izlemek için görüntüleme testleri
- Böbrek fonksiyonunu izlemek için kan testi
- Daha yakından incelemek için karaciğerden alınan küçük bir doku örneği
- Solunum sisteminin kontrolü ve gerekliyse akciğer fonksiyon testi

Planlanan bu testleri yaptırmanız çok önemlidir. Bu testlerden herhangi birinin sonucu dikkat çekici çıkarsa doktorunuz tedavinizi buna göre ayarlayacaktır.

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

SUBMEX'in yiyecek ve içecek ile kullanılması
SUBMEX tedavisi sırasında alkol kullanmamalı ve aşırı kahve, kafein içeren alkolsüz içecekler ve siyah çay tüketiminden kaçınmalısınız; aksi takdirde yan etkiler artabilir veya SUBMEX'in etkililiği olumsuz etkilenebilir. Ayrıca SUBMEX tedavisi sırasında bol miktarda sıvı içtiğinizden emin olunuz çünkü dehidrasyon (vücut suyunun azalması) SUBMEX'in toksisitesini artırabilir.

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.

SUBMEX'i hamilelik sırasında veya hamile kalmaya çalışıyorsanız kullanmayınız. Metotreksat doğum kusurlarına neden olabilir, doğmamış bebeklere zarar verebilir veya düşüklere neden olabilir. Kafatası, yüz, kalp ve kan damarları, beyin ve uzuvlardaki malformasyonlarla ilişkilidir. Bu nedenle hamile hastalara veya hamile kalmayı planlayan hastalara metotreksat verilmemesi çok önemlidir.

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 spermlerini koruma imkanı konusunda tavsiye almalıdırlar. Metotreksat alırken ve tedavinin kesilmesinden sonra en az 6 ay boyunca güvenilir doğum kontrolü kullanarak hamile kalmaktan kaçınmalısınız.

Erkeklerde doğurganlık
Mevcut veriler, babanın metotreksatı haftada 30 mg'dan az alması durumunda malformasyon veya düşük yapma riskinin arttığını göstermemektedir. Ancak risk tamamen dışlanamaz. Metotreksat genotoksik olabilir. Bu, ilacın genetik mutasyona neden olabileceği anlamına gelir. Metotreksat, doğum kusurlarına neden olma potansiyeli ile sperm üretimini etkileyebilir. Bu nedenle metotreksat alırken ve tedavinin kesilmesinden sonraki en az 3 ay boyunca çocuk sahibi olmaktan veya sperm bağışlamaktan kaçınmalısınız.

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

Emzirme
İlacı kullanmadan önce doktorunuza veya eczacınıza danışınız.
Metotreksat anne sütüne geçtiği için tedavi sırasında emzirmeyiniz. Doktorunuz emzirme döneminde metotreksat tedavisinin kesinlikle gerekli olduğunu düşünüyorsa emzirmeyi bırakmalısınız.

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
Aşağıdaki ilaçları alıyorsanız doktorunuza söylemeniz özellikle önemlidir:
- Leflunomid, sulfasalazin (artrit ve sedef hastalığının yanı sıra ülseratif kolit tedavisinde de kullanılan ilaçlar), aspirin, fenilbutazon veya amidopirin gibi romatoid artrit veya sedef hastalığına yönelik diğer tedaviler
- Siklosporin (bağışıklık sistemini baskılamak için kullanılan ilaçlar)
- Azatiyoprin (organ nakli sonrasında organ reddini önlemek için kullanılan ilaçlar)
- Retinoidler (sedef hastalığı ve diğer cilt bozukluklarının tedavisinde kullanılan ilaçlar)
- Fenitoin, valproat veya karbamazepin gibi antikonvülsan ilaçlar (nöbetleri önlemek için kullanılır)
- Kanser tedavileri
- Barbitüratlar (uyku enjeksiyonu)
- Sakinleştiriciler
- Oral kontraseptifler
- Probenesid (gut tedavisinde kullanılan ilaçlar)
- Antibiyotikler (Penisilin, glikopeptitler, trimetoprim-sülfametoksazol, sülfonamidler, siprofloksasin, sefalotin, tetrasiklinler, kloramfenikol gibi antibiyotikler)
- Pirimetamin (sıtmayı önlemek ve tedavi etmek için kullanılan ilaçlar)
- Folik asit içeren vitamin preparatları
- Omeprazol veya pantoprazol gibi proton pompası inhibitörleri (mide asidi üretimini azaltan ve şiddetli mide yanması veya ülser tedavisinde kullanılan ilaçlar)
- Teofilin (astım tedavisinde kullanılan ilaçlar)
- Kolestiramin (yüksek kolesterol, kaşıntı veya ishal tedavisinde kullanılır)
- NSAİİ'ler, steroidal olmayan antiinflamatuar ilaçlar (ağrı veya inflamasyonu tedavi etmek için kullanılır)
- P-aminobenzoik asit (cilt bozukluklarının tedavisinde kullanılır)
- Kızamık, kabakulak veya sarı humma aşıları gibi canlı aşılarla yapılan herhangi bir aşı (kaçınılmalıdır)
- İlave hematotoksik ilaçlar (örn. metamizol)
- Nitröz oksit (genel anestezide kullanılan bir gaz)

Eğer reçeteli ya da reçetesiz herhangi bir ilacı su 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.

Haftada bir kez doz gerektiren romatoid artrit, aktif jüvenil idiyopatik artrit, sedef hastalığı, psoriatik artrit ve Crohn hastalığının tedavisi için SUBMEX yalnızca haftada bir kez kullanınız. Çok fazla SUBMEX kullanılması ölümcül olabilir.

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:

Metotreksat tedavisinin 3 yaşın altındaki çocuklarda etkililik ve güvenlilik ile ilgili yeterli değerlendirme bulunmamaktadır.

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.

Aşırı dozda metotreksat ciddi toksik reaksiyonlara yol açabilir. Doz aşımı belirtileri arasında kolay

morarma veya kanama, olağandışı zayıflık, ağız yaraları, mide bulantısı, kusma, siyah veya kanlı dışkı, kanlı öksürük veya kahve telvesi gibi görünen kusmuk ve idrar yapmada azalma sayılabilir. (bkz. Bölüm 4.Olası yan etkiler?)

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.

Olası yan etkiler ne sıklıkla ortaya çıktıklarına göre aşağıda listelenmiştir. Bu tablo bu yan etkilerin kaç hastada ortaya çıkabileceğini göstermektedir:
Çok yaygın: 10 hastanın en az birinde görülebilir.
Yaygın: 10 hastanın birinden az, fakat 100 hastanın birinden fazla görülebilir.
Yaygın olmayan: 100 hastanın birinden az, fakat 1.000 hastanın birinden fazla görülebilir.
Seyrek: 1.000 hastanın birinden az, fakat 10.000 hastanın birinden fazla görülebilir.
Çok seyrek: 10.000 hastanın birinden az görülebilir.
Bilinmiyor: Eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor.

Ani bir hırıltı, nefes almada zorluk, göz kapaklarında, yüzde veya dudaklarda şişme, döküntü veya kaşıntı (özellikle tüm vücudunuzu etkileyen) olursa hemen doktorunuza bildiriniz.

Aşağıdaki etkiler sizde görülürse **derhal doktorunuza bildiriniz**. Bu etkiler ciddi ve potansiyel olarak yaşamı tehdit eden etkiler olarak belirtilir ve acil özel tedavi gerektirir.
- Akciğer iltihabı (belirtiler genel hastalık, kuru, tahriş edici öksürük, nefes darlığı, dinlenme sırasında nefes darlığı, göğüs ağrısı veya ateş olabilir)
- Kan tükürmek veya öksürmek
- Cildin şiddetli soyulması veya kabarması
- Olağandışı kanama (kan kusma dahil) veya morarma
- Şiddetli ishal
- Ağızdaki ülserler
- Siyah veya katran rengi dışkı
- İdrarda veya dışkıda kan

- Ciltte küçük kırmızı lekeler
- Ateş
- Cildin sararması (sarılık)
- İdrar yaparken ağrı veya zorluk
- Susuzluk ve/veya sık idrara çıkma
- Nöbetler (konvülsiyonlar)
- Bilinç kaybı
- Bulanık veya az görme

Diğer yan etkiler aşağıda belirtilmiştir:

Çok yaygın
- İştah kaybı
- Mide bulantısı (hastalık hissi)
- Karın ağrısı
- Ağızda iltihaplanma
- Sindirim bozukluğu
- Karaciğer enzimlerinde artış

Yaygın
- Beyaz ve/veya kırmızı kan hücrelerinde ve/veya kan pulcuklarında azalma ile birlikte kan hücresi oluşumunda azalma (lökopeni, anemi, trombositopeni)
- Baş ağrısı
- Yorgunluk
- Uyuşukluk
- Kuru, verimsiz öksürük ile birlikte akciğer iltihabı (pnömoni)
- Nefes darlığı ve ateş
- Ağızda ülser
- İshal
- Döküntü, deride kızarıklık, kaşıntı

Yaygın olmayan
- Kan hücreleri ve kan pulcuklarının sayısının azalması
- Boğaz iltihabı
- Baş dönmesi, kafa karışıklığı, depresyon
- Kan damarlarında iltihaplanma
- Ülser ve sindirim sisteminde kanama
- Bağırsakların iltihabı, kusma
- Pankreas iltihabı
- Karaciğer bozuklukları
- Şeker hastalığı başlangıcı
- Serum albüminde azalma
- Herpes benzeri deri döküntüsü

- Isırgan otu döküntüsü
- Işığa artan hassasiyet,
- Saç kaybı,
- Romatizmal nodüllerin sayısında artış,
- Zona,
- Eklem ağrısı, kas ağrısı, osteoporoz (kemik kütlesinin azalması)
- Mesane veya vajinada iltihap ve yara,
- Azalmış böbrek fonksiyonu,
- Ağrılı idrara çıkma
- Vajina iltihabı ve ülserleri

Seyrek
- Enfeksiyon (aktif olmayan kronik enfeksiyonun yeniden aktivasyonu dahil)
- Sepsis
- Gözlerde kızarıklık,
- Alerjik reaksiyonlar, anafilaktik şok
- Kandaki antikor sayısında azalma
- Kalbin etrafındaki kesenin iltihaplanması, kalbin etrafındaki kesede sıvı birikimi
- Kalbin tıkanması, Kalbin etrafındaki kese içinde bulunan sıvı nedeniyle kalbin dolması
- Duygu durum değişiklikleri
- Düşük tansiyon
- Kan pıhtılaşması, akciğerde skar dokusu oluşumu (pulmoner fibroz)
- *Pneumocystis jiroveci* pnömonisi,
- Solunumun kesilmesi, astım, akciğer çevresindeki kese içinde sıvı birikmesi
- Diş eti iltihabı
- Akut hepatit (karaciğer iltihabı)
- Kemik kırılması
- Böbrek yetmezliği
- Damarda kanama nedeniyle artan deri pigmentasyonu, akne, mavi lekeler (ekimoz, peteşi)
- Kan damarlarının alerjik olarak iltihaplanması
- Kemik kırığı
- Koyu ten rengi
- İdrarın azalması veya yokluğu
- Elektrolit bozuklukları
- Ateş
- Yavaş yara iyileşmesi

Çok seyrek
- Bazı beyaz kan hücrelerinde azalma (agranülositoz)
- Ciddi kemik iliği yetmezliği
- Karaciğer yetmezliği
- Bezlerde şişme

- Uykusuzluk
- Ağrı
- Kas zayıflığı, uyuşukluk veya karıncalanma hissi/uyarılara normalden daha az duyarlılık
- Tat alma duyusunda değişiklikler (metalik tat)
- Nöbetler, felç veya kusmaya neden olan beyin zarının iltihaplanması
- Görme bozukluğu, göz retinasında hasar
- Kan kusma, toksik megakolon (şiddetli ağrı ile ilişkili kalın bağırsağın genişlemesi)
- Tırnaklarda artan pigmentasyon, tırnak etlerinin iltihabı, küçük kan damarlarında görünür genişleme
- Cinsel istek kaybı, iktidarsızlık, erkekte göğüsün büyümesi (jinekomasti), sperm oluşumunda bozukluk
- Stevens-Johnson sendromu
- Toksik epidermal nekroliz (Lyell sendromu)
- Gastrointestinal sistemde ciddi komplikasyonlar
- Çıbanlar
- Derideki kan damarları
- Adet bozuklukları, vajinal akıntı, kısırlık
- Lenf düğümlerinin büyümesi (lenfoma)

Bilinmiyor
- Bazı beyaz kan hücrelerinin sayısında artış (eozinofili)
- Ensefalopati/Lökoensefalopati (beyindeki beyaz maddede görülen bir hastalık)
- Burun kanamaları,
- Akciğer kanaması,
- Çenede kemik hasarı (beyaz kan hücrelerinin aşırı büyümesine sekonder),
- İdrarda protein,
- Güçsüzlük hissi,
- Enjeksiyon yerinde doku hasarı, deride kızarıklık ve dökülme, şişlik.

Metotreksat deri altı uygulama ile lokal olarak iyi tolere edilir. Yalnızca tedavi sırasında azalan hafif lokal deri reaksiyonları gözlemlenmiştir.

SUBMEX beyaz kan hücrelerinin sayısında azalmaya neden olabilir ve enfeksiyona karşı direnciniz azalabilir. Ateş ve genel durumunuzda ciddi bozulma gibi belirtilerin olduğu bir enfeksiyon ya da boğaz, yutak veya ağız ağrısı veya idrar sorunları gibi lokal enfeksiyon belirtilerinin eşlik ettiği ateş yaşarsanız derhal doktorunuza başvurunuz. Beyaz kan hücrelerinin olası azalmasını (agranülositoz) kontrol etmek için bir kan testi yapılacaktır. SUBMEX kullandığınızı doktorunuza söylemeniz önemlidir.

Metotreksatın eklem ve kas ağrısı ve osteoporoz gibi kemik bozukluklarına neden olduğu bilinmektedir. Çocuklarda bu risklerin sıklığı bilinmemektedir.

SUBMEX ciddi (bazen yaşamı tehdit eden) yan etkilere neden olabilir. Doktorunuz kanda gelişen

anormallikleri (örn. düşük beyaz kan hücreleri, düşük trombositler, lenfoma) ve böbrek ve karaciğerdeki değişiklikleri kontrol etmek için testler yapacaktır.

Cildiniz güneş ışığına normalden daha duyarlı olabilir. Deride döküntü, kızarıklık, şişlik veya şiddetli güneş yanığı oluşabilir.

Yan etkilerin raporlanması
Herhangi bir yan etki meydana gelmesi durumunda hekiminiz, eczacınız veya hemşireniz ile konuşunuz. Ayrıca yan etkileri 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 ºC'nin 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! Çevre, Şehircilik ve İklim Değişikliği 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 Yönetmeliğine göre yapılır.

Ruhsat sahibi:
Onko İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş
Gebze OSB2 Mah. 1700. Sok.
No:1703/2 Çayırova/Kocaeli
Telefon: 0850 250 66 56

Üretim yeri:
Onko İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş
GOSB 1700. Sokak, No:1703
Çayırova / Kocaeli

Bu kullanma talimatı 29.06.2026 tarihinde onaylanmıştır.