

Notice : Information du patient

Modigraf™ 0,2 mg, granulés pour suspension buvable
Modigraf™ 1 mg, granulés pour suspension buvable
 Tacrolimus

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice :

- Qu'est-ce que Modigraf et dans quels cas est-il utilisé
- Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Modigraf
- Comment prendre Modigraf
- Quels sont les effets indésirables éventuels
- Comment conserver Modigraf
- Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Modigraf et dans quels cas est-il utilisé

Modigraf contient la substance active tacrolimus. C'est un immunosuppresseur. Après votre transplantation d'organe (par exemple foie, rein ou cœur), le système immunitaire de votre organisme va essayer de rejeter le nouvel organe. Modigraf est utilisé pour contrôler la réponse immunitaire de votre organisme, en permettant à votre corps d'accepter l'organe transplanté.

Vous pouvez également recevoir Modigraf pour traiter un rejet en cours de votre foie, rein, cœur ou autre organe transplanté ou si le traitement que vous prenez précédemment n'a pas pu contrôler cette réponse immunitaire après votre transplantation.

Modigraf est utilisé chez l'adulte et l'enfant.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Modigraf

Ne prenez jamais Modigraf

- Si vous êtes allergique au tacrolimus ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- Si vous êtes allergique au sirolimus (une autre substance utilisée pour prévenir le rejet de votre organe transplanté) ou à tout autre antibiotique macrolide (par exemple érythromycine, clarithromycine, josamycine).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre Modigraf

- si vous avez ou avez eu des problèmes de foie
- si vous avez eu des diarrées depuis plus d'un jour
- si vous ressentez de fortes douleurs abdominales associées ou non à d'autres symptômes, tels que frissons, fièvre, nausées ou vomissements
- si vous présentez une altération de l'activité électrolyte de votre cœur appelée « allongement de l'intervalle QT »
- si vous avez ou avez eu des lésions des plus petits vaisseaux sanguins connus sous le nom de microangiopathie thrombotique/purpura thrombotique thrombocytopénique/syndrome hémolytique et urémique. Prévenez votre médecin si vous avez de la fièvre, des érythèmes sous la peau ou des points rouges (petits points rouges), une fatigue inexplicable, une confusion, un jaunissement de la peau ou des yeux, une diminution du débit urinaire, une perte de la vision et des convulsions (voir rubrique 4). Lorsque le tacrolimus est pris en même temps que le sirolimus ou l'évérolimus, le risque de développer ces symptômes peut augmenter.

Veillez éviter de prendre des remèdes à base de plantes, par exemple le millepertuis (*Hypericum perforatum*) ou tout autre produit à base de plantes, car ils peuvent affecter l'efficacité et la posologie de Modigraf. Avant de prendre votre médicament, veuillez consulter votre médecin avant de prendre tout produit ou remède à base de plantes.

Votre médecin peut avoir besoin d'adapter votre posologie de Modigraf.

Vous devez rester en contact régulier avec votre médecin. De temps en temps, votre médecin peut avoir besoin de pratiquer des analyses de sang, d'urine, des examens cardiaques, des bilans visuels afin de déterminer la posologie appropriée de Modigraf.

Vous devez limiter votre exposition au soleil et aux rayons U.V. (ultra-violet) pendant que vous prenez Modigraf. Ceci est dû au fait que les immunosuppresseurs comme Modigraf pourraient augmenter le risque de cancer cutané. Dans le cas d'une exposition au soleil, portez des vêtements protecteurs appropriés et utilisez un écran solaire à fort indice de protection.

Précaution de manipulation : Le contact direct avec une partie de votre corps comme la peau ou les yeux, ou l'inhalation de solutions injectables, de poudre ou de granulés contenus dans les médicaments à base de tacrolimus peuvent être évités pendant la préparation. Si un tel contact se produit, lavez la peau et les yeux.

Autres médicaments et Modigraf

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Il n'est pas recommandé de prendre Modigraf avec de la ciclosporine (un autre médicament utilisé dans la prévention du rejet d'organes transplantés).

Si vous devez consulter un médecin autre que votre spécialiste en transplantation, indiquez au médecin que vous prenez du tacrolimus. Votre médecin aura peut-être besoin de consulter votre spécialiste en transplantation si vous devez utiliser un autre médicament qui pourrait augmenter ou diminuer votre concentration sanguine de tacrolimus.

Les concentrations sanguines de Modigraf peuvent être modifiées par les autres médicaments que vous prenez et Modigraf. Les médicaments les concernés sont les autres médicaments, ce qui peut nécessiter une interruption de prise, une augmentation ou une diminution de la posologie de Modigraf.

Chez certains patients, les concentrations sanguines de tacrolimus ont augmenté lors de la prise d'autres médicaments. Ces augmentations pourraient conduire à des effets indésirables graves, tels que des troubles rénaux, du système nerveux et du rythme cardiaque (voir rubrique 4).

Un effet sur les concentrations sanguines de Modigraf peut survenir très rapidement après le début de l'utilisation d'un médicament. Il est donc nécessaire de surveiller les effets indésirables fréquemment et en continu votre concentration sanguine de Modigraf dans les premiers jours qui suivent le début de la prise d'un autre médicament, puis fréquemment pendant la poursuite du traitement par cet autre médicament. Certains autres médicaments peuvent provoquer une diminution des concentrations sanguines de tacrolimus, ce qui peut augmenter le risque de rejet de l'organe transplanté. Vous devez notamment votre médecin si vous prenez ou si vous avez récemment pris des médicaments ci-dessous :

- médicaments antifongiques et antibiotiques, en particulier les antibiotiques appelés macrolides, utilisés pour traiter des infections par exemple kétocaazole, fluconazole, itraconazole, posaconazole, voriconazole, clotrimazole, miconazole, caspofungine, caspoguéline, téflithromycine, érythromycine, clarithromycine, josamycine, azithromycine, rifampicine, rifabutine, isoniazide et fluoxacilline
- le tétravir, utilisé pour prévenir les maladies causées par le CMV (cytomégaloovirus humain) et des inhibiteurs de la protéase du VIH (par exemple ritonavir, nelfinavir, saquinavir), le médicament « booster » cobiscat, et les comprimés combinés, ou les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse du VIH (éfavirenz, étravirine, névirapine) utilisés pour traiter les infections à VIH
- les inhibiteurs du VHC (par exemple télapravir, bocéprévir, l'association ombitasvir/partaprévir/ritonavir avec ou sans dasabuvir elbasvir/grazoprévir et gécaprévir/ pibrentasvir), utilisés pour traiter les infections à hépatite C
- le nilotinib et l'imatinib, l'idélanib, le crizotinib, l'apalutamide, l'enzalutamide, ou le miféthane (utilisés pour traiter certains cancers)
- l'acide mycophénolique, utilisé pour inhiber le système immunitaire afin de prévenir le rejet de greffe

les médicaments utilisés pour traiter les ulcères d'estomac et les reflux acides (par exemple oméprazole, lansoprazole ou cimétidine)

- les antidiabétiques, utilisés pour traiter les nausées et les vomissements (par exemple métoclopramide)

- le cisapride ou l'anti-acide hydroxyde de magnésium – aluminium, utilisés pour traiter les brûlures d'estomac
- les médicaments utilisés pour traiter l'hypertension artérielle ou les troubles cardiaques (par exemple nifédipine, nicardipine, diltazem et vérapamil)

- les médicaments anti-arythmiques (amiodarone) utilisés pour contrôler l'arythmie (battements irréguliers du cœur)
- les médicaments appelés « statines » utilisés pour traiter les taux élevés de cholestérol et de triglycérides
- le carbamazépine, la phénytoïne ou le phénobarbital, utilisés pour traiter l'épilepsie
- le métoprolol, utilisé pour traiter la douleur et la fièvre
- les corticoïdes prednisolone et méthyprednisolone, appartenant à la classe des corticoïdes utilisés pour traiter les inflammations ou pour affaiblir le système immunitaire (par exemple dans le rejet du greffon)
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin pour la dépression
- des préparations à base de plantes contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*) ou des extraits de *Schisandra sphenanthera*
- le cannabidiol (utilisé notamment pour le traitement des convulsions).

Prévenez votre médecin si vous recevez un traitement pour l'hépatite C. Le traitement médicamenteux de l'hépatite C peut modifier votre fonction hépatique et affecter vos concentrations sanguines de tacrolimus. Les concentrations sanguines de tacrolimus peuvent chuter ou augmenter, selon les médicaments prescrits pour l'hépatite C. Votre médecin peut devoir surveiller étroitement vos concentrations sanguines de tacrolimus et procéder aux ajustements nécessaires de la posologie de Modigraf une fois le traitement de l'hépatite C démarré.

Prévenez votre médecin si vous prenez ou si vous avez besoin de prendre de l'ibuprofène (utilisé pour traiter la fièvre, l'inflammation et la douleur), des antibiotiques (cotrimoxazole, vancomycine, amoxicloles comme la gentamicine), de l'amphtéricine B (utilisé pour traiter des infections fongiques) ou des antiviraux (utilisés pour traiter des infections virales, par exemple aciclovir, ganciclovir, cidofovir, foscarnet), qui peuvent aggraver des problèmes rénaux ou du système nerveux lorsqu'ils sont pris avec Modigraf.

Prévenez votre médecin si vous prenez du sirolimus ou de l'évérolimus. Lorsque le tacrolimus est pris en même temps que le sirolimus ou l'évérolimus, le risque de développer une microangiopathie thrombotique, un purpura thrombotique thrombocytopénique et un syndrome hémolytique et urémique peut augmenter (voir rubrique 4).

Votre médecin doit également savoir si vous prenez des suppléments de potassium ou certains diurétiques utilisés dans l'insuffisance cardiaque, l'hypertension et les maladies rénales (par exemple amiloride, triamtrène ou spironolactone), ou les antibiotiques triméthoprim ou cotrimoxazole qui peuvent augmenter le taux de potassium dans votre sang, des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS, par exemple l'ibuprofène) utilisés pour traiter la fièvre, l'inflammation et la douleur, des anticoagulants (fluidifiants sanguins) ou des médicaments oraux pour le diabète, pendant votre traitement avec Modigraf.

Si vous devez recevoir une vaccination, veuillez prévenir auparavant votre médecin.

Modigraf avec des aliments et boissons

En général, Modigraf doit être pris à jeun (l'estomac vide) ou au moins 1 heure avant ou 2 à 3 heures après un repas. Il faut éviter de consommer des pampelnousses ou du jus de pampelnousses pendant le traitement avec Modigraf, sa concentration dans le sang pouvant en être affectée.

Grossesse et allaitement

Si vous prenez Modigraf pendant votre grossesse, celui-ci pourrait passer au travers du placenta et atteindre votre bébé. Cela peut potentiellement influencer sur la santé de votre bébé ou influencer de façon défavorable sur le déroulement de votre grossesse.

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament. Une étude a évalué l'issue de grossesses chez des femmes traitées par tacrolimus et des femmes traitées par d'autres immunosuppresseurs. Bien que les preuves dans cette étude soient insuffisantes pour tirer des conclusions, des taux plus élevés de fausses couches ont été rapportés par rapport à ceux des femmes ayant une transplantation du rein ou du foie traitées par tacrolimus, ainsi que des taux plus élevés d'hypertension persistante associée à une perte de protéines dans les urines se développant pendant la grossesse ou la période post-partum (une pathologie appelée pré-éclampsie) parmi les patientes ayant reçu une transplantation du rein. Aucune augmentation du risque de malformation congénitale majeure associée à l'utilisation de Modigraf n'a été observée.

Modigraf passe dans le lait maternel. Vous ne devez donc pas allaiter pendant que vous utilisez Modigraf.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il est déconseillé de conduire ou d'utiliser certains outils ou machines si vous avez des vertiges ou si vous vous sentez somnolent(e), ou si vous avez des étourdissements, bien ou juste après avoir pris Modigraf. Ces effets sont plus fréquents si vous buvez également de l'alcool.

Modigraf contient du lactose et du sodium.

Modigraf contient du lactose (le sucre du lait). Si vous avez été informé par votre médecin que vous êtes intolérant à certains sucres, veuillez contacter votre médecin avant de prendre ce médicament.

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par sachet-dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment prendre Modigraf

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou votre pharmacien en cas de doute. Modigraf doit être prescrit par des médecins formés à la prise en charge des patients transplantés et ayant l'expérience de l'utilisation de médicaments contrôlant le système immunitaire (immunosuppresseurs).

Assurez-vous d'obtenir le même médicament à base de tacrolimus chaque fois que vous recevez votre ordonnance, sauf si votre spécialiste en transplantation a accepté de changer pour un autre médicament à base de tacrolimus.

Ce médicament doit être pris deux fois par jour. Si l'aspect physique est différent de l'aspect normal des granulés blancs, ou si les instructions posologiques ont changé, parlez-en dès que possible à votre médecin ou à votre pharmacien afin de vous assurer que vous avez le bon médicament.

La dose d'attaque pour prévenir le rejet de votre organe transplanté sera déterminée par votre médecin et calculée en fonction de votre poids corporel. Les premières doses immédiatement après la transplantation sont généralement de 0,075 - 0,30 mg par kg de poids corporel par jour en fonction de l'organe transplanté. Les mêmes doses peuvent être utilisées dans le traitement du rejet.

Votre posologie dépend de votre état général et des autres médicaments immunosuppresseurs que vous prenez.

Enfants et adolescents

Les enfants et adolescents reçoivent des doses de Modigraf calculées de la même manière que pour les adultes. En général, les enfants ont besoin de doses plus élevées par kg de poids corporel pour obtenir le même niveau sanguin d'efficacité que pour les adultes.

Suite à l'initiation de votre traitement avec Modigraf, des analyses de sang seront effectuées fréquemment par votre médecin afin de définir la dose correcte et d'ajuster cette dose de temps en temps. En général, votre médecin diminuera la dose de Modigraf lorsque votre état sera stabilisé. Votre médecin vous expliquera avec précision combien de sachets-dose vous devez prendre.

Vous devez prendre Modigraf tous les jours aussi longtemps que vous aurez besoin d'un immunosuppression pour prévenir le rejet de votre organe transplanté. Vous devez rester en contact régulier avec votre médecin.

Modigraf doit être pris par voie orale deux fois par jour, en général le matin et le soir. Prenez Modigraf l'estomac vide ou 2 à 3 heures après un repas. Attendez au moins 1 heure avant le prochain repas.

Comment préparer les sachets-dose de Modigraf pour utilisation ?

Votre médecin vous conseillera sur le nombre de sachets-dose que vous avez besoin d'ouvrir et le volume d'eau nécessaire pour faire la suspension. Pour mesurer précisément le volume d'eau vous pouvez utiliser une seringue ou un verre gradué.

Verser le volume d'eau prescrit (à température ambiante) dans un verre ou une tasse, jusqu'à un maximum de 50 ml. Poser la tasse contenant l'eau sur une surface stable. Ne pas utiliser des tasses ou des cuillères en PVC (polychlorure de vinyle) pour prendre Modigraf car la substance active de Modigraf peut interagir avec le PVC.

Ouvrir précautionneusement le nombre de sachets-dose prescrit, par exemple avec une paire de ciseaux, au niveau de l'endroit indiqué par une flèche. Tenir le sachet-dose ouvert entre le pouce et l'index au-dessus de la tasse avec le côté ouvert du sachet-dose tourné vers le bas. Tapoter doucement sur le côté fermé du sachet-dose et verser le contenu de chaque sachet-dose dans le verre ou la tasse contenant l'eau. N'utilisez pas d'ustensiles ni de liquides pour vider le sachet-dose. Si vous suivez ces instructions, vous récupérerez la bonne quantité de

granulés du sachet-dose. Il est normal que quelques granulés restent à l'intérieur : le sachet-dose a été conçu ainsi.

Mélangez, ou remuez doucement jusqu'à ce que les granulés soient complètement en suspension. La suspension peut être prélevée avec une seringue ou avalée directement par la bouche. Le liquide a un goût sucré. Rincer le verre et la tasse avec la même quantité d'eau, puis buvez le aussi. Le liquide doit être bu immédiatement après sa préparation.

Si vous avez pris plus de Modigraf que vous n'auriez dû

Si vous avez pris accidentellement trop de Modigraf, contactez votre médecin ou le service d'urgences de l'hôpital le plus proche, immédiatement.

Si vous oubliez de prendre Modigraf

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oubliée de prendre. Si vous n'avez pas oublié de prendre votre Modigraf, attendez le moment de la prochaine prise et continuez à prendre les doses comme auparavant.

Si vous arrêtez de prendre Modigraf

Arrêtez du traitement par Modigraf peut augmenter le risque de rejet de votre organe transplanté. N'arrêtez pas le traitement, sauf si votre médecin vous le dit.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Modigraf diminue les mécanismes de défense de votre organisme (système immunitaire) qui ne seront pas aussi efficaces pour combattre les infections. Ainsi, vous êtes susceptible de développer davantage d'infections pendant que vous prenez Modigraf.

Certaines infections peuvent être graves ou mortelles et peuvent inclure des infections causées par des bactéries, des virus, des champignons, des parasites ou d'autres infections. Informez immédiatement votre médecin si vous présentez des signes d'infection, notamment :

- Fièvre, toux, maux de gorge, sensation de faiblesse ou de malaise général.
- Perte de mémoire, troubles de la pensée, difficultés à marcher ou perte de vision - ces symptômes peuvent être dus à une infection des nerfs rare et grave, qui peut être mortelle (leucoencéphalopathie multifocale progressive ou LEMP).

Des effets sévères peuvent apparaître, y compris des réactions allergiques et anaphylactiques (une forme très grave de réaction allergique avec évanouissement et difficultés à respirer qui nécessite une attention médicale immédiate). Des tumeurs bénignes et malignes ont été observées après le traitement par Modigraf.

Veillez informer immédiatement votre médecin si vous avez ou si vous pensez avoir un des effets indésirables suivants :

Effets indésirables sévères fréquents (pouvant toucher 1 personne sur 10 au maximum) :

- une perforation gastro-intestinale : forte douleur abdominale accompagnée ou non, d'autres symptômes tels que frissons, fièvre, nausées ou vomissements.
- faiblesse musculaire, douleur, gonflement de la peau et/ou des articulations
- une vision trouble.

Effets indésirables sévères peu fréquents (pouvant toucher 1 personne sur 100 au maximum) :

- une microangiopathie thrombotique (lésions des plus petits vaisseaux sanguins) y compris un syndrome hémolytique et urémique, une maladie ayant les symptômes suivants : pas ou faible production d'urine (insuffisance rénale aiguë), fatigue extrême, jaunissement de la peau ou des yeux (jaunisse), saignements ou bleus anormaux et signes d'infection.

Effets indésirables sévères rares (pouvant toucher 1 personne sur 1 000 au maximum) :

- un Purpura Thrombotique Thrombocytopénique: une maladie impliquant des lésions des plus petits vaisseaux sanguins et caractérisée par de la fièvre et des bleus sous la peau, pouvant apparaître comme des points rouges localisés, avec ou sans fatigue extrême inexplicable, une confusion, un jaunissement de la peau ou des yeux (jaunisse), avec des symptômes d'insuffisance rénale aiguë (pas ou faible production d'urine), une perte de la vision et des convulsions.
- un syndrome de nécrolyse épidermique toxique : lésions bulleuses et érosives de la peau ou des muqueuses, peau rouge et gonflée qui se détache sur une grande partie du corps.
- une cécité.

Effets indésirables sévères très rares (pouvant toucher 1 personne sur 10 000 au maximum) :

- un syndrome de Stenoc-Johnson: douleur cutanée très répandue inexplicable, gonflement de la face, maladie grave avec formation de vésicules sur la peau, la bouche, les yeux, les organes génitaux, urticaire, gonflement de la langue, éruption cutanée rouge ou violette qui se diffuse, desquamation de la peau.
- des torsades de pointes : modification de la fréquence cardiaque qui peut, ou pas, être accompagnée de symptômes tels qu'une douleur dans la poitrine (angine), évanouissement, vertige ou nausées, palpitations (sentir les battements de cœur) et difficulté à respirer.

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par sachet-dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Effets indésirables sévères – fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

- des infections opportunistes (bactériennes, fongiques, virales et à protozoaires) : diarrhée prolongée, fièvre et gorge irritée.
- des tumeurs bénignes et malignes résultant d'une immunodépression ont été rapportées, notamment des cancers malins de la peau et un type rare de cancer pouvant causer des lésions de la peau, appelé sarcome de Kaposi. Les symptômes incluent des changements cutanés tels que des décolorations nouvelles ou changeantes, des lésions ou des bosses.
- des cas d'érythroblastopénie acquise (réduction très importante du nombre de globules rouges), d'anémie hémolytique (diminution du nombre de globules rouges due fait de leur dégradation anormale accompagnée de fatigue) et de neutropénie fébrile (diminution du type de globules blancs qui combattent les infections, accompagnée de fièvre) ont été rapportés. On ne connaît pas exactement à quelle fréquence surviennent ces effets secondaires. Vous pouvez avoir des symptômes ou, selon la sévérité de la maladie, vous pouvez ressentir, l'apathie, la pleur normale de la peau (teint pâle), souffle court, vertige, mal de tête, douleur dans la poitrine et froidure dans les mains et les pieds.
- des cas d'agranulocytose (diminution très importante du nombre de globules blancs accompagnée d'ulcères dans la bouche, de fièvre et d'infections)s. Vous pouvez ne pas avoir des symptômes ou vous pouvez ressentir une fièvre soudaine, une gorge irritée, des réactions allergiques et anaphylactiques avec les symptômes suivants : une éruption cutanée soudaine qui démange (urticaire), gonflement des mains, des pieds, des chevilles, de la face, des lèvres, de la bouche ou de la gorge (qui peut entraîner des difficultés à avaler après la prise du médicament), et/ou gonflement de la langue.
- un syndrome d'Encéphalopathie Postérieure Réversible (SEPR) : maux de tête, confusion, modifications de l'humeur, convulsions et troubles de la vision. Ils pourraient être les signes d'un trouble appelé Syndrome d'Encéphalopathie Postérieure Réversible, qui a été rapporté chez certains patients traités par tacrolimus.
- une neuropathie optique (anomalie du nerf optique) : problèmes au niveau de votre vision tels qu'une vision trouble, un changement de la vision des couleurs, des difficultés à voir les détails ou restriction de votre champ de vision.

Les effets indésirables listés ci-dessous peuvent également apparaître sous Modigraf et pourraient être sévères :

Effets indésirables très fréquents (peuvent affecter plus de 1 patient sur 10) :

- Augmentation du taux de sucre dans le sang, diabète sucré, augmentation du taux de potassium dans le sang
- Insomnies
- Tremblements, maux de tête
- Hypertension
- Anomalies des tests de la fonction hépatique
- Diarrhées, nausées
- Troubles rénaux

Effets indésirables fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 patient sur 10) :

- Diminution du nombre de cellules sanguines (plaquettes, globules rouges ou globules blancs), augmentation du nombre de globules blancs, modification du nombre de globules rouges (vues dans les analyses sanguines)
- Diminution du taux sanguin de magnésium, phosphate, potassium, calcium ou sodium, surcharge hydrique, augmentation du taux d'acide urique ou des lipides dans le sang, diminution de l'appétit, augmentation de l'acidité dans le sang, autres modifications des sels minéraux dans le sang (vues dans les analyses sanguines)
- Signes d'anxiété, confusion et désorientation, dépression, modifications de l'humeur, cauchemars, hallucinations, troubles mentaux
- Convulsions, troubles de la conscience, fourmillements et engourdissement (parfois douloureux) dans les mains et les pieds, vertiges, difficultés à écrire, troubles du système nerveux
- Augmentation de la sensibilité à la lumière, troubles oculaires
- Bourdonnements dans les oreilles
- Diminution du flux sanguin dans les vaisseaux du cœur, augmentation de la fréquence cardiaque
- Saignements, obstruction partielle ou complète des vaisseaux sanguins, hypotension
- Essoufflement, modifications du tissu pulmonaire, accumulation de liquide autour des poumons, inflammation du pharynx, toux, état pseudo grippe

- Inflammations ou ulcères provoquant des douleurs abdominales ou des diarrhées, saignement dans l'estomac, inflammations ou ulcères dans la bouche, accumulation de liquide dans l'abdomen, vomissements, douleurs abdominales, indigestion, constipation, flatulences (« gaz »), ballonnement, selles molles, troubles gastriques
- Troubles des canaux biliaires, coloration jaune de la peau due à des troubles hépatiques, atteinte du tissu hépatique et inflammation du foie
- Démangeaisons, éruptions, perte de cheveux, acné, transpiration excessive
- Douleurs dans les articulations, les membres, le dos et les pieds, spasmes musculaires
- Insuffisance du fonctionnement des reins, diminution de la production d'urine, gêne ou douleur à la miction
- Faiblesse générale, fièvre, accumulation de liquide dans le corps, douleur et gonflement de l'enzyme phosphatase alcaline dans le sang, prise de poids, altération de la perception de la température

Effets indésirables peu fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 patient sur 100) :

- Anomalies de la coagulation, diminution du nombre de tous les types de cellules sanguines (vues dans les analyses sanguines)
- Diminution des taux de protéines ou de sucre dans le sang, augmentation du taux de phosphates dans le sang
- Coma, hémorragie cérébrale, accident vasculaire cérébral, paralysie, troubles cérébraux, ou à long terme dans l'écoulation et du langage, problèmes de mémoire
- Opacité du cristallin
- Troubles de l'audition
- Battements irréguliers du cœur, arrêt cardiaque, diminution du fonctionnement de votre cœur, affection du muscle cardiaque, augmentation du volume du cœur, accélération du rythme cardiaque, anomalies de l'ECG, anomalies du pou et de la fréquence cardiaque
- Caillot sanguin dans une veine d'un membre, choc
- Difficultés à respirer, troubles des voies respiratoires, asthme
- Occlusion intestinale, augmentation du taux de l'enzyme amyase dans le sang, reflux du contenu de l'estomac dans la gorge, évacuation gastrique retardée
- Inflammation de la peau, sensation de brûlure au soleil
- Troubles artériels
- Impossibilité d'uriner, règles douloureuses et pertes menstruelles anormales
- Troubles du système orthopédique (douleurs dans les os, diminution de la sensibilité à la chaleur et au froid, sensation d'oppression dans la poitrine, sensation d'enlèvement ou impression de ne pas être dans son état normal, augmentation de l'enzyme lactate déshydrogénase dans le sang, perte de poids

Effets indésirables rares (peuvent affecter jusqu'à 1 patient sur 1 000) :

- Petits saignements cutanés dus à des caillots sanguins
- Augmentation de la raideur musculaire
- Surdité
- Accumulation de liquide autour du cœur
- Difficultés respiratoires aiguës
- Formation d'un kyste dans le pancréas
- Troubles de la circulation sanguine dans le foie
- Développement excessif du système pileux
- Soif, chutes, sensation d'oppression dans la poitrine, diminution de la mobilité, ulcère

Effets indésirables très rares (peuvent affecter jusqu'à 1 patient sur 10 000) :

- faiblesse musculaire, douleur, gonflement de la peau et/ou des articulations
- Anomalies de l'imagerie cardiaque
- Insuffisance hépatique
- Miction douloureuse avec du sang dans les urines
- Augmentation du tissu adipeux

Enfants et adolescents

Les enfants et adolescents peuvent présenter les mêmes effets secondaires que les adultes.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : https://signalement.social-sante.gouv.fr/. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Modigraf

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et le sachet-dose après l'EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

Après sa préparation, la suspension doit être administrée immédiatement.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Modigraf

- a substance active, le tacrolimus.
- Chaque sachet-dose de Modigraf granulés 0,2 mg contient 0,2 mg de tacrolimus (exprimé en monohydrate).
- Chaque sachet-dose de Modigraf 1 mg granulés contient 1 mg de tacrolimus (exprimé en monohydrate).
- Les autres composants sont : lactose monohydraté, hypromellose (E 464) et croscarmellose sodique (E 468).

Comment se présente Modigraf et contenu de l'emballage extérieur

Modigraf granulés pour suspension buvable contient des granulés blancs conditionnés en sachets-dose.

Des présentations de 50 sachets-dose sont disponibles.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

direct medische zorg nodig is). Goedaardige en kwaadaardige gezwellen zijn waargenomen na behandeling met Modigraf.

Vertel het uw arts direct als u (vermoedt dat u) een van de volgende ernstige bijwerkingen heeft:

Ernstige bijwerkingen die vaak voorkomen (kunnen voorkomen bij 1 op de 10 gebruikers):

- Maagdamporatie; sterke buikpijn al dan niet gepaard gaande met andere symptomen, zoals koude rillingen, koorts, misselijkheid of braken.
- Onvoldoende werking van uw getransplanteerde orgaan.
- Wazig zien.

Ernstige bijwerkingen die soms voorkomen (kunnen voorkomen bij 1 op de 100 gebruikers):

- Trombotische microangiopathie (schade aan de kleinste bloedvaten), waardoor hemolytisch uremisch syndroom, een aandoening met de volgende symptomen: lage of geen urineproductie (acuut nierfalen), extreme vermoeidheid, gele verkleuring van de huid of de ogen (geelzucht) en abnormale blauwe plekken of bloedingen en tekenen van infectie.

Ernstige bijwerkingen die zelden voorkomen (kunnen voorkomen bij 1 op de 1.000 gebruikers):

- Trombotische trombozytopenische purpura: een aandoening met schade aan de kleinste bloedvaten en gekenmerkt door koorts en blauwe plekken onder de huid, die eruit kunnen zien als kleine rode puntjes met of zonder onverklaarbare extreme vermoeidheid, verwardheid, gele verkleuring van de huid of de ogen (geelzucht), met symptomen van acuut nierfalen (lage of geen urineproductie), zichtverlies en toevallen.
- Toxische epidermale necrolyse: erosie en blaauwvorming van de huid of slijmvliezen, rode gezwellen die die kan loslaten op grote delen van het lichaam.
- Blindheid.

Ernstige bijwerkingen die zeer zelden voorkomen (kunnen voorkomen bij 1 op de 10.000 gebruikers):

- Sleuven- of jichtsyndroom: onverklaarbare pijn in de handen, voeten of de hiel, zwellingen in het gezicht, ernstige aandoening met blaauwving van de huid, mond, ogen en geslachtsdelen, netelroos, zwelling van de tong, rode of paarse huiduitslag die zich verspreidt, vervelling van de huid.

Torsades de pointes: verandering in de hartfrequentie die, wel of niet gepaard kan gaan met symptomen, zoals pijn op de borst (angina pectoris), flauwvallen, draaiduizeligheid of misselijkheid, hartkloppingen (het voelen van de hartslag) en moeite met ademen/halen.

Ernstige bijwerkingen – frequentie niet bekend (de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

- Opportunistische infecties (bacteriële, schimmel-, virale en protozoaire): langdurige diarree, koorts en keelpijn.
- Goedaardige en kwaadaardige tumoren zijn gemeld na behandeling als gevolg van immunosuppressie, waaronder kwaadaardige vormen van huidkanker en een zeldzaam type kanker genaamd Kaposi-sarcoom, waarbij zich huidafwijkingen kunnen voordoen. Verschijnen zij onder andere huidveranderingen, zoals nieuwe of veranderende verkleuring, afwijkingen of knobbels.
- Sleuven- of jichtsyndroom: onverklaarbare pijn in de handen, voeten of de hiel, zwellingen in het gezicht, ernstige aandoening met blaauwving van de huid, mond, ogen en geslachtsdelen, netelroos, zwelling van de tong, rode of paarse huiduitslag die zich verspreidt, vervelling van de huid.
- Geveilen van een ernstige vermindering van het aantal witte bloedcellen gepaard gaande met zweren in de mond, koorts en infecties (agranulocytose). U heeft misschien geen symptomen of u kunt plotseling koorts, rillingen en keelpijn hebben.
- Allergische en anafylactische reacties met de volgende symptomen: een plotselinge jeukende huiduitslag, zwelling van de handen, voeten en/of de tong, zwelling van de keel (die het slikken of ademen/halen kunnen bemoeilijken) en het gevoel dat u gaat flauwvallen.
- Posterieure-reversibele-encefalopathieyndroom (PRES): hoofdpijn, verwardheid, stemmingswisselingen, toevallen en vermindering van uw gezichtsvermogen. Dit kunnen tekenen zijn van een aandoening die bekend is als posterieure-reversibele-encefalopathieyndroom, die is waargenomen bij een aantal patiënten die werden behandeld met tacrolimus.
- Opticusneuropathie (afwijking van de oogzenuw): problemen met uw zicht, zoals wazig zien, veranderingen in kleurwaarneming, moeite met het zien van details of beperking van uw gezichtsveld.

De volgende bijwerkingen kunnen ook optreden na het gebruik van Modigraf en kunnen ernstig zijn:

Bijwerkingen die zeer vaak voorkomen (kunnen voorkomen bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- Verhoogde bloedglucosespiegel, diabetes mellitus, verhoogde kaliumconcentraties in het bloed.
- Stipproblemen.
- Trillen, hoofdpijn.
- Verhoogde bloeddruk.
- Abnormale resultaten leverfunctietesten.
- Diarree, misselijkheid.
- Nierproblemen.

Bijwerkingen die vaak voorkomen (kunnen voorkomen bij 1 op de 10 gebruikers):

- Vermindering van het aantal bloedcellen (bloedplaatjes, rode of witte bloedcellen), verhoging van het aantal witte bloedcellen, veranderingen in het aantal rode bloedcellen (welke gezien worden in bloedonderzoek).
- Verlaagde concentraties magnesium, fosfaat, kalium, calcium of natrium in het bloed, zuchtretentie, verhoogde concentraties urinezuur of lipiden in het bloed, verminderde eetlust, verhoogde zuurgraad van het bloed, andere veranderingen in de elektrolyten (welke gezien worden in bloedonderzoek).
- Angstsymptomen, verwardheid en desoriëntatie, depressie, stemmingswisselingen, nachtmierries, hallucinaties, psychische stoornissen.
- Toevallen, verminderd bewustzijn, tintelen en een dof (soms pijnlijk) gevoel in handen en voeten, duizeligheid, verminderd vermogen tot schrijven, aandoeningen van het zenuwstelsel. Toegenomen gevoeligheid voor licht, oogandoeningen.
- Oorsuizen.
- Verminderde bloedstroom in de hartvaten, snellere hartslag.
- Bloedingen, reuktelijk of volledige afsluiting van bloedvaten, verlaagde bloeddruk.
- Kortademigheid, veranderingen in het longweefsel, vochtophoping rond de long, keelontsteking, hoesten, griepachtige verschijnselen.
- Ontstekingen of zweren, die buikpijn of diarree veroorzaken, maagbloeding, ontsteking of zweren in de mond, vochtophoping in de buik, braken, buikpijn, slechte spijsvertering, verstopping, windgerigheid, opgeblazen gevoel, zachte ontlasting, maagproblemen.
- Galkanaalafwijkingen, geel worden van de huid door leverproblemen, leverweefelschade en ontsteking van de lever.
- Juk, uitslag, haarverlies, acne, toegenomen zweet.
- Pijn in gewrichten, ledematen, rug en voeten, spierspasmen.
- Onvoldoende functioneren van de nier, verminderde urineproductie, verminderd of pijnlijk plassen.
- Algehele zwakte, koorts, vochtophoping in het lichaam, pijn en ongemak, toename van het enzym alkalische fosfatase in het bloed, gewichtstoename, het gevoel dat de lichaamstemperatuur onregelig is.

Bijwerkingen die soms voorkomen (kunnen voorkomen bij 1 op de 100 gebruikers):

- Veranderingen in de bloedcholesterol, afname van het aantal van alle typen bloedcellen (welke gezien worden in bloedonderzoek).
- Uitdroging.
- Verlaagd eiwit- of suikergehalte in het bloed, verhoogd fosfaatgehalte in het bloed.
- Come, hersenbloeding, hersenverlamming, verlamming, hersenstoornissen, verstoorde spraak- en taalfunctie, geheugenproblemen.
- Vertroubling van de ooglens.
- Verminderd gehoor.
- Onderspanning, reuktelijk, stoppen van hartslag, verminderde hartprestaties, stoornissen van de hartspier, vergrote hartspier, krachtigere hartslag, afwijkingen in ECG, hartslag en polsslag.
- Bloedstolsel in een bloedvat van een ledemaat, shock.
- Problemen met ademhaling, luchtwegstoornissen, astma.
- Darmobstructie, verhoogde concentratie van het enzym amylase in het bloed, terugstromen van maaginhoud naar maag, darm-, vertraagde maaglediging.
- Ontsteking van de huid, branderig gevoel in de zon.
- Stoornissen van de gewrichten.
- Niet kunnen plassen, menstruatieruilen en abnormale menstruatiesbloedingen.
- Multi-orgaanfalen: griesachtig, verhoogde verspreide gevoeligheid voor warmte en koude, drukgevoel op de borst, onrustig of abnormaal gevoel, verhoging van het enzym lactaatdehydrogenase in het bloed, gewichtsverlies.

Bijwerkingen die zelden voorkomen (kunnen voorkomen bij 1 op de 1.000 gebruikers):

- Bloedkijkes in de huid als gevolg van bloedstolsels.
- Toegenomen spijslijftijd.
- Doofheid.
- Vochtophoping rond het hart.
- Acute adernood.
- Cystevorming in de alveeiscysten.
- Problemen met de bloedstroom in de lever.

- Toegenomen lichaamsbeharig.
- Dorst, vallen, 'band' om de borst, verminderde mobiliteit, zweervorming.

Bijwerkingen die zeer zelden voorkomen (kunnen voorkomen bij 1 op de 10.000 gebruikers):

- Spierzwakte.
- Afwijkingen op hartscen.
- Leverfalen.
- Pijn bij het plassen, met bloed in de urine.
- Toename van vetweefsel.

Extra bijwerkingen die bij kinderen en jongeren tot 18 jaar kunnen voorkomen
Kinderen en jongeren tot 18 jaar kunnen dezelfde bijwerkingen hebben als volwassenen.

Het melden van bijwerkingen
Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het Nederlandse Bijwerkingen Centrum Lareb Website: www.lareb.nl. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en het sachet na 'EXP'. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

De suspensie dient direct na bereiding te worden ingenomen.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is tacrolimus. Elk sachet Modigraf 0,2 mg granulaat bevat 0,2 mg tacrolimus (als monohydraat). Elk sachet Modigraf 1 mg granulaat bevat 1 mg tacrolimus (als monohydraat). De andere stoffen in dit middel zijn: Lactosemonohydraat, Hypromellose (E464) en Croscarmellosexatrium (E468)

Hoe ziet Modigraf eruit en hoeveel zit er in een verpakking?
Modigraf granulaat voor orale suspensie is een wit granulaat geleverd in sachets. Verpakkingen met 50 sachets zijn verkrijgbaar.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant
Astellas Pharma Europe B.V. Sylviusweg 62 2333 BE Leiden Nederland
Fabrikant
Astellas Ireland Co., Ltd. Killoggin, County Kerry, V93FC86 Ierland
Gebruiksaanwijzing: Informatie voor Patiënten
Modigraf™ 0,2 mg Granulaat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen
Modigraf™ 1 mg Granulaat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen
Tacrolimus

Lezen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann andere Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

- Was ist Modigraf und wofür wird es angewendet?
- Was sollten Sie vor der Einnahme von Modigraf beachten?
- Wie ist Modigraf einzunehmen?
- Welche Nebenwirkungen sind möglich?
- Wie ist Modigraf aufzubewahren?
- Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Modigraf und wofür wird es angewendet?

Modigraf enthält den Wirkstoff Tacrolimus. Es handelt sich um ein Immunsuppressivum. Nach erfolgreicher Organtransplantation (z. B. Leber-, Nieren- oder Herztransplantation) versucht Ihr Immunsystem, das neue Organ abzustoßen. Modigraf soll Ihr Immunsystem unter Kontrolle halten und Ihren Körper die Annahme des transplantierten Organs ermöglichen.

Vielleicht erhalten Sie Modigraf auch zur Behandlung eines Hepatitis C-S Leber-, Nieren- oder Herztransplantats oder eines anderen transplantierten Organs oder als die Immunreaktion Ihres Körpers durch eine vorausgehende Behandlung nicht beherrscht werden könnte.

Modigraf wird bei Erwachsenen und Kindern eingesetzt.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Modigraf beachten?

Modigraf darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Tacrolimus oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind,
- wenn Sie allergisch gegen Sirolimus (eine andere Substanz zur Verhinderung einer Abstoßung Ihres transplantierten Organes) oder ein anderes Makrolid-Antibiotikum sind (z. B. Erythromycin, Clarithromycin, Josamycin).

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen
Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Modigraf einnehmen

- wenn Sie Leberprobleme haben oder gehabt haben
- wenn Sie Durchfall für mehr als einen Tag gehabt haben
- wenn Sie starke Bauchschmerzen mit oder ohne anderen Symptomen wie Schüttelfrost, Fieber, Übelkeit oder Erbrechen haben
- wenn Sie Änderungen der elektrischen Aktivität Ihres Herzens, d. h. eine QT-Verlängerung, haben
- wenn Sie Schädigungen der kleinsten Blutgefäße haben oder hatten, die auch als thrombotische Mikroangiopathie/ thrombotische thrombozytopenische Purpura/ hämolytisch-urämisches Syndrom bezeichnet werden. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie bei einer Transplantation keine Hämungge (Verletzungen unter der Haut (die als rote Punkte auftreten können), unerklärliche Müdigkeit, Verwirrtheit, Gelbfärbung der Haut oder der Augen, verminderte Urinausscheidung, Sehverlust und Krampfanfälle entwickeln (siehe Abschnitt 4). Bei der gleichzeitigen Einnahme von Tacrolimus und Sirolimus bzw. Everolimus kann sich das Risiko erhöhen, dass sich diese Symptome entwickeln.

Vermieden Sie die Einnahme pflanzlicher Heilmittel, z. B. von Johanniskraut (*Hypericum perforatum*), oder anderer pflanzlicher Produkte, da dies die Wirksamkeit und die Dosis von Modigraf beeinflussen könnte. Fragen Sie Ihren Arzt im Zweifelsfall Ihren Arzt, bevor Sie pflanzliche Produkte oder Heilmittel einnehmen.

Vermieden Sie die Einnahme pflanzlicher Heilmittel, z. B. von Johanniskraut (*Hypericum perforatum*), oder anderer pflanzlicher Produkte, da dies die Wirksamkeit und die Dosis von Modigraf beeinflussen könnte. Fragen Sie Ihren Arzt im Zweifelsfall Ihren Arzt, bevor Sie pflanzliche Produkte oder Heilmittel einnehmen.

Ihr Arzt kann es für erforderlich halten, die Dosis von Modigraf anzupassen.

Sie sollten in regelmäßigem Kontakt mit Ihrem Arzt bleiben. Von Zeit zu Zeit möchte Ihr Arzt vielleicht Blut-, Harn-, Herz- oder Augenuntersuchungen durchführen, um die Dosis von Modigraf richtig einzustellen.

Sie sollten während der Einnahme von Modigraf die Einwirkung von Sonne und UV (ultraviolettes)-Licht beschränken, da Immunsuppressiva wie Modigraf das Risiko für Hautkrebs erhöhen können.

erhöhen können. Wenn Sie sich der Sonne aussetzen, tragen Sie geeignete schützende Kleidung und verwenden Sie Sonnenschutzmittel mit einem hohen Lichtschutzfaktor.

Vorsichtsmaßnahmen bei der Handhabung:
Der direkte Kontakt mit Körperteilen, wie beispielsweise der Haut oder den Augen oder das Einatmen von Tacrolimus-Infusionslösungen, Pulver oder Granulat, sollte während der Zubereitung vermieden werden. Waschen Sie Haut und Augen, wenn ein solcher Kontakt auftritt.

Einnahme von Modigraf zusammen mit anderen Arzneimitteln
Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen.

Es wird nicht empfohlen, Modigraf zusammen mit Ciclosporin (ein anderes Arzneimittel zur Verhinderung von Transplantatabstoßungen) einzunehmen.

Wenn Sie einen anderen Arzt als Ihren Transplantations spezialisten aufsuchen müssen, sollte Sie diesen mit, dass Sie Tacrolimus einnehmen, Ihr Arzt muss sich möglicherweise mit Ihrem Transplantations spezialisten beraten, ob Sie ein anderes Arzneimittel anwenden sollten, das den Tacrolimus-Spiegel in Ihrem Blut erhöhen oder verringern könnte.

Die Konzentration von Modigraf im Blut kann durch andere Arzneimittel beeinflusst werden, und die Blutkonzentration anderer Arzneimittel kann durch Modigraf verändert werden. Möglicherweise muss die Dosierung von Modigraf dann unterbrochen, erhöht oder herabgesetzt werden.

Bei manchen Patienten kann es bei der gleichzeitigen Anwendung anderer Arzneimittel zu einem Anstieg des Tacrolimus-Spiegels im Blut. Dies kann zu schwerwiegenden Nebenwirkungen wie Problemen mit den Nieren oder dem Nervensystem oder zu Herzrhythmusstörungen führen (siehe Abschnitt 4).
Eine Auswirkung auf den Blutspiegel von Modigraf kann sehr bald nach Beginn der Anwendung eines anderen Arzneimittels eintreten. Aus diesem Grund kann es notwendig sein, Ihren Blutspiegel von Modigraf innerhalb der ersten Tage nach Beginn der Anwendung eines anderen Arzneimittels wiederholt zu überprüfen und auch im Verlauf der Weiterbehandlung mit dem anderen Arzneimittel häufig zu überprüfen. Andere Arzneimittel können eine senkende Auswirkung auf den Tacrolimus-Blutspiegel haben, wodurch das Risiko einer Abstoßung des Transplantats steigt.

Insbesondere müssen Sie Ihren Arzt verständigen, wenn Sie folgende Arzneimittel einnehmen bzw. vor kurzem eingenommen haben:

- Antimykotika und Antibiotika, vor allem sogenannte Makrolid-Antibiotika, angewendet zur Behandlung von Infektionen (z. B. Ketokonazol, Fluconazol, Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol, Clotrimazol, Isavuconazol, Miconazol, Caspofungin, Telithromycin, Erythromycin, Clarithromycin, Josamycin, Azithromycin, Rifampicin, Rifabutin, Isotretinoin und Fluoxacinil
- Letemovir, angewendet zur Prophylaxe von Krankheiten, die durch CMV (Cytomegalovirus) verursacht werden
- HIV-Protease-Hemmer (z. B. Ritonavir, Nelfinavir, Saquinavir), den Wirkungsverstärker Cobicistat, und Kombinations-tabletten, oder HIV-therapie, die Protease-Hemmer und Nukleosid-Inhibitoren (Efavirenz, Etravirin, Nevirapin), zur zur Behandlung von HIV-Infektionen angewendet werden

- HCV-Protease-Inhibitoren (z. B. Telaprevir, Boceprevir, die Kombination Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir mit oder ohne Dasabuvir, Elbasvir/Grazoprevir und Glecaprevir/ Pibrentasvir), die zur Behandlung von Hepatitis-C-Infektionen angewendet werden
- Nilotinib und Imatinib, Idelalisib, Ceritinib, Crizotinib, Apatinamid, Enzalutamid oder Mitotatin, die zur Behandlung von bestimmten Krebserkrankungen eingesetzt werden
- Mycophenolisäure, angewendet zur Unterdrückung des Immunsystems, um eine Transplantatabstoßung zu verhindern
- Arzneimittel zur Behandlung von Magengeschwüren und Reflux von Magensäure (z. B. Omeprazol, Lansoprazol oder Cimetidin)
- Antiemetika, angewendet zur Behandlung von Übelkeit und Erbrechen (z. B. Metoclopramid)
Killoggin, County Kerry, V93FC86
Ireland
- Colchicin, das das Antizidum Magnesium-Aluminium-Hydroxid, angewendet zur Behandlung von Sodbrennen
- die Pille, Hormonbehandlungen mit Ethinylestradiol oder Hormonbehandlungen mit Danazol
- Arzneimittel, die zur Behandlung von Bluthochdruck oder Herzbeschwerden angewendet werden und schwenken Sie leicht bis das Granulat vollständig suspendiert ist. Die Suspension kann mit einer Spritze aufgenommen werden oder vom Patienten direkt geschluckt werden. Die Flüssigkeit hat einen süßen Geschmack. Spülen Sie das Glas einmal mit der gleichen Wassermenge durch und trinken Sie auch dieses Wasser. Die Flüssigkeit sollte direkt nach der Zubereitung getrunken werden.
- Antiarrhythmika (Amiodaron) zur Kontrolle von Arrhythmien (Herzrhythmusstörungen)
- Arzneimittel, sogenannte „Statine“, die zur Behandlung erhöhter Cholesterin- und Triglyceridspiegel angewendet werden
- Carbamazepin, Phenytoin oder Phenobarbital, angewendet zur Behandlung der Epilepsie
- Metemazol, angewendet zur Behandlung von Schmerzen und Fieber
- die Kortikosteroide Prednison und Methylprednison, die zu Gruppe der Kortikosteroide gehören und zur Behandlung von Entzündungen oder zur Unterdrückung des Immunsystems angewendet werden (z. B. Transplantatabstoßung)
- Nifedipin, angewendet zur Behandlung von Depressionen
- pflanzliche Zubereitungen, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) oder Extrakte aus *Schisandra sphenanthera* enthalten
- Cannabidiol (Anwendungsgestaltung umfassen unter anderem die Behandlung von Krampfanfällen).

Teilen Sie Ihrem Arzt mit, ob Sie eine Entzündung gegen Hepatitis C NSAIDs. Die medikamentöse Behandlung gegen Hepatitis C kann Ihre Leberfunktion verändern und den Tacrolimus-Blutspiegel beeinflussen. Der Tacrolimus-Blutspiegel kann sich je nach Arzneimittel, das gegen Hepatitis C verordnet wird, verringern oder erhöhen. Nachdem Ihre Behandlung gegen Hepatitis C begonnen hat, muss Ihr Arzt Ihren Tacrolimus-Blutspiegel möglicherweise engmaschig überwachen und die Modigraf-Dosis eventuell anpassen.

Verständigen Sie bitte Ihren Arzt, falls Sie Ibuprofen (angewendet zur Behandlung von Fieber, Entzündungen und Schmerzen), Antibiotika (Cotrimoxazol, Vancomycin oder Aminoglykosid-Antibiotika wie Gentamicin), Amphoteribin B (angewendet zur Behandlung von Pilzinfektionen) oder antivirale Substanzen (angewendet zur Behandlung viraler Infektionen, z. B. Aciclovir, Ganciclovir, Cidofovir, Foscarnet) einnehmen oder einnehmen müssen. Diese können bei gleichzeitiger Einnahme mit Modigraf zu einer Verschlechterung von Nierenerkrankungen oder Erkrankungen des Nervensystems beitragen.

Teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn Sie Sirolimus oder Everolimus einnehmen. Bei der gleichzeitigen Einnahme von Tacrolimus und Sirolimus bzw. Everolimus kann sich das Risiko erhöhen, dass sich eine thrombotische Mikroangiopathie, eine thrombotische thrombozytopenische Purpura oder ein hämolytisch-urämisches Syndrom entwickelt (siehe Abschnitt 4).

Ihr Arzt muss auch wissen, ob Sie während einer Behandlung mit Modigraf kaliumhaltige Nahrungsergänzungsmittel oder bestimmte Diuretika, die zur Behandlung von Herzinsuffizienz, Bluthochdruck und Nierenerkrankungen (z. B. Amilorid, Triamteren oder Spironolacton) eingesetzt werden, oder die Antibiotika Trimethoprim oder Cotrimoxazol, die den Kaliumspiegel in Ihrem Blut erhöhen können, nichtsteroidale entzündungshemmende Arzneimittel (NSAIDs wie Ibuprofen), die gegen Fieber, Entzündung und Schmerz eingesetzt werden, Antikoagulantien (Blutverdünnungsmittel) oder orale Arzneimittel zur Behandlung von Diabetes mellitus einnehmen.

Informieren Sie bitte Ihren Arzt vor einer eventuell erforderlichen Impfung.

Einnahme von Modigraf zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken
Nehmen Sie Modigraf auf nüchternen Magen ein, oder mindestens 1 Stunde vor oder 2 bis 3 Stunden nach einer Mahlzeit ein. Vermeiden Sie Grapefruits und Grapefrutsaft während Sie Modigraf einnehmen, da es den Modigraf-Blutspiegel beeinflussen kann.

Schwangerschaft und Stillzeit
Wenn Sie Modigraf während der Schwangerschaft einnehmen, kann es über die Plazenta von Ihrem Baby aufgenommen werden. Es kann möglicherweise die Gesundheit Ihres Babies beeinflussen und den Verlauf der Schwangerschaft nachteilig beeinflussen.
Wenn Sie schwanger sind oder stillen, denken, dass Sie schwanger sind oder eine Schwangerschaft vermuten, fragen Sie vor der Einnahme Ihres Arzneimittels Ihren Arzt. In der Studie wurden die Schwangerschaftsergebnisse bei Frauen, die mit Tacrolimus behandelt wurden, und bei Frauen, die mit anderen Immunsuppressiva behandelt wurden, untersucht. Obwohl die Evidenz der Studien für Schlussfolgerungen nicht ausreichte, wurde ein erhöhtes Risiko für Frühgeburten beobachtet. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie eine Schwangerschaft oder eine Hämungge (Verletzungen unter der Haut (die als rote Punkte auftreten können), unerklärliche Müdigkeit, Verwirrtheit, Gelbfärbung der Haut oder der Augen, verminderte Urinausscheidung, Sehverlust und Krampfanfälle entwickeln (siehe Abschnitt 4). Bei der gleichzeitigen Einnahme von Tacrolimus und Sirolimus bzw. Everolimus kann sich das Risiko erhöhen, dass sich diese Symptome entwickeln.

Vermeiden Sie die Einnahme pflanzlicher Heilmittel, z. B. von Johanniskraut (*Hypericum perforatum*), oder anderer pflanzlicher Produkte, da dies die Wirksamkeit und die Dosis von Modigraf beeinflussen könnte. Fragen Sie Ihren Arzt im Zweifelsfall Ihren Arzt, bevor Sie pflanzliche Produkte oder Heilmittel einnehmen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen
Sie dürfen sich nicht an das Steuer eines Fahrzeugs setzen oder Werkzeuge oder Maschinen bedienen, wenn Sie sich nach Einnahme von Modigraf schwindelig oder schläfrig fühlen oder verschwommen sehen. Diese Wirkungen sind bei Konsum von Alkohol häufiger zu beobachten.

Modigraf enthält Lactose und Natrium
Modigraf enthält Lactose (Milchzucker). Bitte nehmen Sie dieses Arzneimittel erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Beutel, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist Modigraf einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind. Modigraf sollte von Ärzten verordnet werden, die in der Behandlung von transplantierten Patienten ausgebildet und in der Anwendung von Arzneimitteln, die das Immunsystem des Körpers kontrollieren (Immunsuppressiva), erfahren sind.

Stellen Sie sicher, dass Sie immer dasselbe Tacrolimus Arzneimittel erhalten, wenn Sie Ihr Rezept einlösen, es sei denn, Ihr Facharzt hat ausdrücklich einem Wechsel zu einem anderen Tacrolimus Arzneimittel zugestimmt.

Dieses Arzneimittel soll zweimal am Tag eingenommen werden. Wenn Sie ein Arzneimittel erhalten, dessen Aussehen von dem üblichen weißen Granulat abweicht oder dessen Dosierungsanweisungen verändert sind, sprechen Sie bitte so schnell wie möglich mit Ihrem behandelnden Arzt oder Apotheker, damit gewährleistet ist, dass Sie das richtige Arzneimittel bekommen haben.

Die Anfangsdosis zur Verhinderung einer Abstoßung Ihres Transplantats wird von Ihrem Arzt unter Berücksichtigung Ihres Körpergewichts berechnet. Die Anfangsdosis unmittelbar nach der Transplantation liegen je nach dem transplantierten Organ gewöhnlich im Bereich von 0,075 - 0,30 mg/kg Körpergewicht/Tag.

Bei der Behandlung einer Abstoßung kann dieselbe Dosis benutzt werden.

Die Dosis von Modigraf hängt von Ihrem Allgemeinzustand und von der Art der gleichzeitig eingenommenen anderen Immunsuppressiva ab.

Kind- und Jugendliche
Kinder und Jugendliche erhalten Modigraf Dosen, die auf dieselbe Weise berechnet werden wie für Erwachsene. Im Allgemeinen benötigen Kinder höhere Dosen pro kg Körpergewicht, um dieselben wirksamen Blutspiegel zu erreichen wie Erwachsene.

Nach Beginn Ihrer Behandlung mit Modigraf wird Ihr Arzt häufig Blutkontrollen durchführen, um die korrekte Dosis festlegen und von Zeit zu Zeit anpassen zu können. Sobald sich Ihr Zustand stabilisiert hat, wird Ihr Arzt gewöhnlich die Dosis von Modigraf herabsetzen. Ihr Arzt wird Ihnen genau sagen, wie viele Beutel Sie einnehmen müssen.

Sie müssen Modigraf jeden Tag einnehmen, so lange wie Sie zur Verhinderung einer Abstoßung Ihres Organes eine Immunsuppression benötigen. Bleiben Sie dabei bitte regelmäßig mit Ihrem behandelnden Arzt in Verbindung.

Modigraf wird zweimal täglich, üblicherweise am Morgen und am Abend, eingenommen. Nehmen Sie Modigraf auf nüchternen Magen oder 2 bis 3 Stunden nach der Mahlzeit ein. Warten Sie mindestens 1 Stunde bis zur nächsten Mahlzeit.

Wie werden Modigraf-Beutel für die Einnahme zubereitet?
Ihr Arzt wird Ihnen mitteilen, wie viele Beutel Sie öffnen müssen und wie viel Wasser für die Zubereitung der Suspension erforderlich ist. Zur genauen Abmessung der Wassermenge können Sie eine Spritze oder einen Messzylinder benutzen.

Gießen Sie die vorgeschriebene Wassermenge (Raumtemperatur) in ein Glas oder eine Tasse, maximal jedoch 50 ml. Stellen Sie das Glas mit Wasser auf eine stabile Fläche. Benutzen Sie keine Gefäße oder Löffel aus PVC (Polyvinylchlorid), um Modigraf aufzunehmen, da der Wirkstoff in Modigraf an PVC kleben bleiben kann. Öffnen Sie vorsichtig die verordnete Anzahl an Beuteln, z. B. mit einer Schere, an der Stelle, die mit einem Pfeil gekennzeichnet ist. Halten Sie den Beutel zwischen Daumen und Zeigefinger über das Gefäß mit der offenen Seite nach unten. Klopfen Sie auf die geschlossene Seite des Beutels und lassen Sie den Inhalt in das Gefäß fallen. Die Dosis des Beutels wird durch das Gefäß enthält. Benutzen Sie keine Gegenstände oder Flüssigkeiten, um den Beutel zu leeren. Wenn Sie diesen Anweisungen folgen, werden Sie die richtige Granulatmenge aus dem Beutel erhalten. Es ist normal, dass etwas Granulat zurückbleibt; der Beutel wurde entsprechend konzipiert. Nach dem Öffnen des Beutels ist das Granulat vollständig suspendiert ist. Die Suspension kann mit einer Spritze aufgenommen werden oder vom Patienten direkt geschluckt werden. Die Flüssigkeit hat einen süßen Geschmack. Spülen Sie das Glas einmal mit der gleichen Wassermenge durch und trinken Sie auch dieses Wasser. Die Flüssigkeit sollte direkt nach der Zubereitung getrunken werden.

Wenn Sie eine größere Menge von Modigraf eingenommen haben, als Sie sollten
Wenn Sie versehentlich eine größere Menge Modigraf eingenommen haben, kontaktieren Sie sofort Ihren Arzt oder die Notfallabteilung des nächstgelegenen Krankenhauses.

Wenn Sie die Einnahme von Modigraf vergessen haben
Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben. Wenn Sie vergessen haben, Ihr Modigraf einzunehmen, warten Sie, bis der nächste Einnahmezeitpunkt gekommen ist und setzen Sie dann die Einnahme wie gewohnt fort.

Wenn Sie die Einnahme von Modigraf abbrechen
Bei Beendigung der Behandlung mit Modigraf kann sich das Risiko einer Abstoßung Ihres Transplantats erhöhen. Die Behandlung darf nur auf Anweisung Ihres Arztes abgebrochen werden.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Modigraf verringert Ihre körpereigenen Abwehrmechanismen (Immunsystem), wodurch Sie bei einer Infektion nicht so gut wie sonst bekämpft werden können. Daher können Sie, wenn Sie Modigraf einnehmen, anfälliger für Infektionen sein. Einige Infektionen können schwerwiegend oder lebensbedrohlich sein und können Infektionen umfassen, die durch Bakterien, Viren, Pilze, Parasiten verursacht werden, oder andere Infektionen.

Sprechen Sie unmittelbar mit Ihrem Arzt, wenn Sie Anzeichen einer Infektion bemerken, einschließlich:

- Fieber, Husten, Halsschmerzen, Schwächegefühl oder allgemeines Unwohlsein
- Gedächtnisverlust, Schwierigkeiten beim Denken, Schwierigkeiten beim Gehen oder Sehverlust- diese können auf eine sehr seltene, schwerwiegende Hirninfektion zurückzuführen sein, die lebensbedrohlich sein kann (progressive multifokale Leukenzephalopathie oder PML)

Schwerwiegende Nebenwirkungen, einschließlich allergischer und anaphylaktischer Reaktionen (eine sehr schwere Art einer allergischen Reaktion mit Ohnmacht und Atembeschwerden, die einer sofortigen medikamentösen Behandlung bedürfen) können auftreten. Über gutartige und bösartige Tumoren wurde nach Behandlung mit Modigraf berichtet.

Sprechen Sie unmittelbar mit Ihrem Arzt, wenn Sie eine der folgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen haben, oder vermuten, dass Sie eine der folgenden bedenklichen Nebenwirkungen haben könnten:

Schwerwiegende häufige Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Gastrointestinale Perforation: starke Schmerzen, die von weiteren Symptomen begleitet werden wie Schüttelfrost, Fieber, Übelkeit oder Erbrechen oder ohne Symptome verlaufen können.
- Unzureichende Funktionsfähigkeit Ihres transplantierten Organs.
- Verschwommenes Sehen.

Schwerwiegende gelegentliche Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

- Thrombotische Mikroangiopathie (Schädigung der kleinsten Blutgefäße) einschließlich hämolytisches urämisches Syndrom: ein Zustand mit folgenden Symptomen: niedrige oder keine Müdigkeit (akutes Nierensyndrom), extreme Müdigkeit, Gelbfärbung der Haut oder der Augen (Gelbsucht) und abnorme Blutergüsse oder Einblutungen und Anzeichen einer Infektion.

Schwerwiegende seltene Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen):

- Thrombotische thrombozytopenische Purpura: ein Zustand, bei dem Schädigungen der kleinsten Blutgefäße auftreten und der gekennzeichnet ist durch Fieber und Verletzungen unter der Haut, die als rote winzige Punkte auftreten können, mit oder ohne unerklärliche Müdigkeit, Verwirrtheit, Gelbfärbung der Haut oder der Augen (Gelbsucht), mit Symptomen von akutem Nierensyndrom (niedrige oder keine Hämungge), Sehverlust und Krampfanfälle.
- Toxische epidermale Nekrolyse: Erosion und Blasenbildung auf der Haut oder den Schleimhäuten, rote geschwollene Haut, die sich großflächig über den Körper ablösen kann.
- Blindheit.

Schwerwiegende sehr seltene Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen):

- Stevens-Johnson Syndrom: unerklärliche großflächige Hautschmerzen, Gesichtsschwellung, schwere Erkrankung mit Blasenbildung auf der Haut, im Mund, an den Augen und Geschlechtsorganen, Nesselsucht, Anschwellen der Zunge, sich ausbreit