

	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.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- 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 :

1. Qu'est ce que Modigraf et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Modigraf
3. Comment prendre Modigraf
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Modigraf
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. **Qu'est-ce que Modigraf et dans quel 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 tous les corps d'accepter l'organe transplanté.

Vous pouvez également recevoir Modigraf pour traiter un rejet en cours de votre foie, rein, cœur ou tout 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 erythromycine, 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 diarrhées 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 électrique de votre cœur appelée « allongement de l'intervalle QT »

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 sécurité de votre médicament. En cas de doute, consultez 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 UV. (ultra-violet) pendant que vous prenez Modigraf. Ceci est dû au fait que les immunosuppresseurs que Modigraf pourrait 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 doivent être évités pendant la préparation. Si un tel contact se produit, laver 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 peut modifier les concentrations sanguines de ces 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 autre médicament, par conséquent il peut être nécessaire de surveiller 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 poursuis 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 informer 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 céfotaxozole, fuconazole, itraconazole, posaconazole, voriconazole, clotrimazole, isavuconazole, miconazole, clarithromycine, érythromycine, clarithromycine, josamycine, azitromycine, rifampicine, rifabutine, isoniazide et fluocyclazine
- le telermovir, utilisé pour prévenir les maladies causées par le CMV (cytomégalovirus humain)
- des inhibiteurs de la protéase du VIH (par exemple ritonavir, nelfinavir, saquinavir), le médicament « booster » cobicistat, et les comprimés combinés, ou les inhibiteurs non nucléosidés de la transcriptase inverse du VIH (éfavirenz, étravirine, névirapine) utilisés pour traiter les infections à VIH
- des inhibiteurs de la protéase du VHC (par exemple telaprévir, bocoprévir, l'association ombitasvir/paritaprévir/ritonavir avec ou sans dasabuvir/élasbvir/grazoprévir et glecaprévir/ritonavir avec ou sans dasabuvir) utilisés pour traiter l'hépatite C
- le nilotinib et l'imatinib, l'idélalisib, le célértinib, le crizotinib, l'apalutamide, l'enzalutamide, ou le mitotane (utilisés pour traiter certains cancers)
- l'acide mycophénolique, utilisé pour inhiber le système immunitaire afin de prévenir le rejet du greffon
- les médicaments utilisés pour traiter les ulcères d'estomac et les reflux acides (par exemple omeprazole, lansoprazole ou cimétidine)
- les antémétiques, 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
- la pilule contraceptive ou d'autres traitements hormonaux avec de l'éthinylestradiol, des traitements hormonaux avec du danazol
- les médicaments utilisés pour traiter l'hypertension artérielle ou les troubles cardiaques (par exemple nifédipine, nicardipine, diltiazem 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
- la 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 méthylprednisolone, appartenant à la classe des corticoïdes utilisés pour traiter les inflammations ou pour affaiblir le système immunitaire (par exemple dans le rejet du greffon)
- la néfazodone, utilisée pour traiter la dépression
- des préparations à base de plantes contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*) ou des extraits de *Schisandra sphenanthera*.

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, aminosides comme la gentamicine), de l'amphotéricine B (utilisé pour traiter des infections fongiques) ou des antiviraux (utilisés pour traiter des infections virales, par exemple aciclovir, ganciclovir, cidovufir, foscamet). Ils peuvent aggraver des problèmes rénaux ou du système nerveux lorsqu'ils sont pris avec Modigraf.

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, tramétérène ou spronolactone), ou les antibiotiques triméthopime 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, veillez 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 pamplemousses ou du jus de pamplemoussé 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 influer sur la santé de votre bébé ou influencer de façon défavorable sur le déroulement de votre grossesse. Si vous êtes enceinte ou que vous envisagez de le faire, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament. 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 difficultés à bien voir 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, veillez 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 ».

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,
- des cas d'arythmie cardiaque acutée (réduction brutale du nombre de globules rouges), d'anémie hémolytique (diminution du nombre de globules rouges du fait de leur dégradation anormale accompagnée de fatigue) et de neutropénie fébrile (diminution du type de globules blancs qui combattent les infections, accompagnement de fièvre) ont été rapportés. On ne connaît pas exactement à quelle fréquence surviennent ces effets secondaires. Vous pouvez ne pas avoir de symptôme ou, selon la sévérité de la maladie, vous pouvez ressentir: fatigue, apathie, pâleur anormale de la peau (teint pâle), souffles court, vertige, mal de tête, douleur dans la poitrine et froideur dans les mains et les pieds.
- des cas d'agranulocytose (diminution très importante du nombre de globules blancs appelés granulocytes) ont été observés, avec fièvre et infection(s). Vous pouvez ne pas avoir de symptôme ou vous pouvez ressentir une fièvre soudaine, une rigidité et 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,

ou des symptômes suivants (qui peuvent être accompagnés de difficultés à avaler ou à respirer) et vous pouvez ressentir que vous allez vous évanouir.

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

Vous devez prendre Modigraf tous les jours aussi longtemps que vous aurez besoin d'une telle médication. Ces augmentations peuvent 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 autre médicament, par conséquent il peut être nécessaire de surveiller 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 poursuis 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 informer 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 céfotaxozole, fuconazole, itraconazole, posaconazole, voriconazole, clotrimazole, isavuconazole, miconazole, clarithromycine, érythromycine, clarithromycine, josamycine, azitromycine, rifampicine, rifabutine, isoniazide et fluocyclazine
- le telermovir, utilisé pour prévenir les maladies causées par le CMV (cytomégalovirus humain)
- des inhibiteurs de la protéase du VIH (par exemple ritonavir, nelfinavir, saquinavir), le médicament « booster » cobicistat, et les comprimés combinés, ou les inhibiteurs non nucléosidés de la transcriptase inverse du VIH (éfavirenz, étravirine, névirapine) utilisés pour traiter les infections à VIH
- des inhibiteurs de la protéase du VHC (par exemple telaprévir, bocoprévir, l'association ombitasvir/paritaprévir/ritonavir avec ou sans dasabuvir/élasbvir/grazoprévir et glecaprévir/ritonavir avec ou sans dasabuvir) utilisés pour traiter l'hépatite C
- le nilotinib et l'imatinib, l'idélalisib, le célértinib, le crizotinib, l'apalutamide, l'enzalutamide, ou le mitotane (utilisés pour traiter certains cancers)
- l'acide mycophénolique, utilisé pour inhiber le système immunitaire afin de prévenir le rejet du greffon
- les médicaments utilisés pour traiter les ulcères d'estomac et les reflux acides (par exemple omeprazole, lansoprazole ou cimétidine)
- les antémétiques, 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
- la pilule contraceptive ou d'autres traitements hormonaux avec de l'éthinylestradiol, des traitements hormonaux avec du danazol
- les médicaments utilisés pour traiter l'hypertension artérielle ou les troubles cardiaques (par exemple nifédipine, nicardipine, diltiazem 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
- la 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 méthylprednisolone, appartenant à la classe des corticoïdes utilisés pour traiter les inflammations ou pour affaiblir le système immunitaire (par exemple dans le rejet du greffon)
- la néfazodone, utilisée pour traiter la dépression
- des préparations à base de plantes contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*) ou des extraits de *Schisandra sphenanthera*.

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, aminosides comme la gentamicine), de l'amphotéricine B (utilisé pour traiter des infections fongiques) ou des antiviraux (utilisés pour traiter des infections virales, par exemple aciclovir, ganciclovir, cidovufir, foscamet). Ils peuvent aggraver des problèmes rénaux ou du système nerveux lorsqu'ils sont pris avec Modigraf.

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, tramétérène ou spronolactone), ou les antibiotiques triméthopime 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 seringue ou un verre gradué.

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

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 avez oublié de prendre votre médicament, attendez le moment de la prochaine prise et continuez à prendre les doses comme auparavant.

Si vous arrêtez de prendre Modigraf

L'arrêt 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 graves que vous prenez Modigraf.

Certains 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.

- 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
- Maladie grave avec formation de vésicules sur la peau, dans la bouche, au niveau des yeux et des organes génitaux, développement excessif du système pileux
- Soif, chûtes, sensation d'oppression dans la poitrine, diminution de la mobilité, ulcère

Effets indésirables sévères peu fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 patient sur 1 000) :

- Anomalies de l'imagerie cardiaque
- Insuffisance hépatique
- Miction douloureuse avec du sang dans les urines
- Augmentation du tissu adipeux

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.
- un fonctionnement insuffisant de votre organe transplanté.
- une vision trouble.

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

- 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.
- une perforation gastro-intestinale : forte douleur abdominale accompagnée ou non, d'autres symptômes tels que frissons, fièvre, nausées ou vomissements.
- un fonctionnement insuffisant de votre organe transplanté.
- une vision trouble.

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

- un Purpura Thrombotique Thrombocytopénique (PTT), une maladie caractérisée par de la fièvre et des bleus sous la peau, pouvant apparaître comme des points rouges localisés, avec ou sans fatigue extrême inexpliquée, une confusion, un jaunissement de la peau ou des yeux (jaunisse), avec des symptômes d'insuffisance rénale aiguë (pas ou faible production d'urine),
- un syndrome de nécrolyse épidémique toxique : lésions bulleuses et érosives de la peau ou du visage
- Si vous êtes enceinte ou que vous envisagez de le faire, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.
- Modigraf passe dans le lait maternel. Vous ne devez donc pas allaiter pendant que vous utilisez Modigraf.

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

- 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.

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,
- des cas d'arythmie cardiaque acutée (réduction brutale du nombre de globules rouges), d'anémie hémolytique (diminution du nombre de globules rouges du fait de leur dégradation anormale accompagnée de fatigue) et de neutropénie fébrile (diminution du type de globules blancs qui combattent les infections, accompagnement de fièvre) ont été rapportés. On ne connaît pas exactement à quelle fréquence surviennent ces effets secondaires. Vous pouvez ne pas avoir de symptôme ou, selon la sévérité de la maladie, vous pouvez ressentir: fatigue, apathie, pâleur anormale de la peau (teint pâle), souffles court, vertige, mal de tête, douleur dans la poitrine et froideur dans les mains et les pieds.
- des cas d'agranulocytose (diminution très importante du nombre de globules blancs appelés granulocytes) ont été observés, avec fièvre et infection(s). Vous pouvez ne pas avoir de symptôme ou vous pouvez ressentir une fièvre soudaine, une rigidité et 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,

ou des symptômes suivants (qui peuvent être accompagnés de difficultés à avaler ou à respirer) et vous pouvez ressentir que vous allez vous évanouir.

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
- Insomnies
- 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, hypertension
- Essoufflement, modifications du tissu pulmonaire, accumulation de liquide autour des poumons, inflammation du pharynx, toux, état pseudo gripal
- Inflammations ou ulcères provoquant des douleurs abdominales ou des diarrhées, saignements dans la bouche ou de la bouche ou de la gorge (qui peut entraver la bave)
- 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, hypertension
- Essoufflement, modifications du tissu pulmonaire, accumulation de liquide autour des poumons, inflammation du pharynx, toux, état pseudo gripal
- Inflammations ou ulcères provoquant des douleurs abdominales ou des diarrhées, saignements dans la bouche ou de la bouche ou de la gorge (qui peut entraver la bave)
- 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, hypertension
- Essoufflement, modifications du tissu pulmonaire, accumulation de liquide autour des poumons, inflammation du pharynx, toux, état pseudo gripal
- Inflammations ou ulcères provoquant des douleurs abdominales ou des diarrhées, saignements dans la bouche ou de la bouche ou de la gorge (qui peut entraver la bave)
- 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, hypertension
- Essoufflement, modifications du tissu pulmonaire, accumulation de liquide autour des poumons, inflammation du pharynx, toux, état pseudo gripal
- Inflammations ou ulcères provoquant des douleurs abdominales ou des diarrhées, saignements dans la bouche ou de la bouche ou de la gorge (qui peut entraver la bave)
- 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, hypertension
- Essoufflement, modifications du tissu pulmonaire, accumulation de liquide autour des poumons, inflammation du pharynx, toux, état pseudo grip

