

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Galafold 123 mg твърди капсули

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка капсула съдържа мигаластат хидрохлорид, еквивалентен на 123 mg мигаластат (migalastat).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула

Твърда капсула размер 2 (6,4 x 18,0 mm) с непрозрачно синьо капаче и непрозрачно бяло тяло с надпис "A1001", отпечатан в черно, съдържаща бял до бледокафяв прах.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Galafold е показан за продължителното лечение на възрастни и юноши на възраст 16 години и по-големи с потвърдена диагноза болест на Fabry (дефицит на  $\alpha$ -галактозидаза), които имат чувствителна мутация (вж. таблиците в точка 5.1).

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Galafold трябва да се започва и проследява от лекар с опит в диагностицирането и лечението на болестта на Fabry. Galafold не е предназначен за едновременно приложение с ензимозаместителна терапия (вж. точка 4.4).

#### Дозировка

Препоръчителният дозов режим при възрастни и юноши на възраст 16 години и по-големи е 123 mg мигаластат (1 капсула) веднъж през ден по едно и също време на деня.

#### Пропусната доза

Galafold не трябва да се приема в два последователни дни. Ако пропусне дозата си за деня, пациентът трябва да приеме пропуснатата доза Galafold само ако е в рамките на 12 часа от обичайното време за прием на дозата. Ако са изминали повече от 12 часа, пациентът трябва да възобнови приема на Galafold в следващия планиран ден и час на прилагане съгласно схемата на прилагане през ден.

#### Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Galafold при деца на възраст от 0 до 15 години не са установени. Липсват данни.

### Специални популации

#### *Популация в старческа възраст*

Не се налага коригиране на дозата според възрастта (вж. раздел 5.2).

#### *Бъбречно увреждане*

Galafold не се препоръчва за употреба при пациенти с болест на Fabry, които имат изчислена гломерулна филтрация (GFR) по-малко от 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (вж. точка 5.2).

#### *Чернодробно увреждане*

Не е необходимо коригиране на дозата на Galafold при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

### Начин на приложение

За перорално приложение. Експозицията на Galafold се намалява с приблизително 40 %, когато се приема с храна, затова храна не трябва да се консумира най-малко 2 часа преди и 2 часа след приемането на Galafold, за да се постигне период от минимум 4 часа на гладно. В този период могат да се консумират бистри течности, включително газирани напитки. Galafold трябва да се приема през ден по едно и също време, за да се осигури оптимална полза за пациента.

Капсулите трябва да се поглъщат цели. Капсулите не трябва да се режат, чупят или дъвчат.

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

Препоръчва се периодично проследяване на бъбречната функция, ехокардиографските параметри и биохимичните маркери (на всеки 6 месеца) при пациенти, при които е започнато лечение със или са преминали на Galafold. В случай на значимо клинично влошаване, трябва да се обмисли допълнително клинично оценяване или прекратяване на лечението с Galafold.

Galafold не е предназначен за употреба при пациенти с нечувствителни мутации (вж. точка 5.1).

Не е наблюдавано понижаване на протеинурията при пациентите, лекувани с Galafold.

Galafold не се препоръчва за употреба при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност, определена като GFR, изчислена на по-малко от 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (вж. точка 5.2).

Ограничени данни предполагат, че едновременното приложение на единична доза Galafold и стандартна ензимозаместителна терапия водят до повишение в експозицията на агалсидаза с до 5 пъти. Това изпитване, посочва също, че агалсидаза няма ефект върху фармакокинетиката на мигаластат. Galafold не е предназначен за едновременно приложение с ензимозаместителна терапия.

### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

На базата на *in vitro* данни мигаластат не е индуктор на CYP1A2, 2B6 или 3A4. Освен това мигаластат не е инхибитор или субстрат на CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, или 3A4/5. Мигаластат не е субстрат на MDR1 или BCRP, нито е инхибитор на BCRP, MDR1 или BSEP ефлуксните транспортери при човека. В допълнение мигаластат не е субстрат на MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3, или OCT2, нито е инхибитор на OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1, или MATE2-K ъптейк транспортерите при човека.

## 4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

### Жени с детероден потенциал/Контрацепция при мъже и жени

Galafold не се препоръчва при жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция.

### Бременност

Липсват данни от употребата на Galafold при бременни жени. При зайци се наблюдава токсичност при развитието само при дози, които са токсични за майката (вж. точка 5.3). Galafold не се препоръчва по време на бременност.

### Кърмене

Не е известно дали Galafold се секретира в кърмата. Доказано е обаче, че мигаластат се експресиращ в млякото на лактиращи плъхове. Следователно не може да се изключи риск от експозиция на кърмаче на естествено хранене. Поради това трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови терапията с Galafold, като се оцени ползата от кърменето за детето спрямо ползата от терапията за майката.

### Фертилитет

Ефектите на Galafold върху фертилитета при хора не са проучени. При мъжки плъхове, преходно и напълно обратимо безплодие е асоциирано с лечението с мигаластат при всякакви дози. Наблюдавана е пълна обратимост 4 седмици след прекратяването на приложението. Сходни данни са наблюдавани предклинично след третиране с други иминозахариди (вж. точка 5.3). Мигаластат не повлиява фертилитета при женски плъхове.

## 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Galafold не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

## 4.8 Нежелани лекарствени реакции

### Обобщение на профила на безопасност

Най-честата нежелана реакция е главоболието, което се изпитва от приблизително 10% от пациентите, приемали Galafold.

### Табличен списък на нежеланите реакции

Честотите са дефинирани като: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ), много редки ( $< 1/10000$ ) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). В рамките на всяка група по честота нежеланите лекарствени реакции са представени в низходящ ред за всеки системно-органен клас.

**Таблица 1: Нежелани реакции при Galafold, наблюдавани в клинични изпитвания**

Системо-органен клас	Много чести	Чести
Психични нарушения		Депресия
Нарушения на нервната система	Главоболие	Параестезия Замаяност Хипоестезия
Нарушения на ухото и лабиринта		Световъртеж
Сърдечни нарушения		Палпитации

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Диспнея Епистаксис
Стомашно-чревни нарушения		Диария Гадене Коремна болка Запек Ксеростомия Позиви за дефекация Диспепсия
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Обрив Пруритус
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		Мускулни спазми Миалгия Тортиколис Болка в крайниците
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Протеинурия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Умора Болка
Изследвания		Повишена креатин фосфокиназа в кръвта Повишено телесно тегло

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

## 4.9 Предозиране

В случай на предозиране се препоръчват общи медицински грижи. Главоболието и замаяването са най-честите нежелани реакции, съобщавани при дози Galafold съответно до 1 250 mg и 2 000 mg.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Различни продукти, повлияващи храносмилателната система и метаболизма, АТС код: A16AX14

Болестта на Fabry е прогресивно X-свързано кумулативно заболяване на лизозомите, което засяга мъжете и жените. Мутациите в *GLA* гена, които предизвикват болестта на Fabry, водят до дефицит на лизозомния ензим  $\alpha$ -галактозидаза А ( $\alpha$ -Gal A), която е необходима за метаболизма на гликофинголипидния субстрат (например, GL-3, лизо-Gb<sub>3</sub>). Понижената активност на  $\alpha$ -Gal A респективно се свързва с прогресивно натрупване на субстрат в уязвимите органи и тъкани, което води до заболяемостта и смъртността, свързани с болестта на Fabry.

## Механизъм на действие

Определени *GLA* мутации могат да доведат до производство на абнормно нагънати и нестабилни мутантни форми на  $\alpha$ -Gal A. Мигаластат е фармакологичен шаперон, който е разработен селективно и обратимо да се свързва с висок афинитет към активните центрове на определни мутантни форми на  $\alpha$ -Gal A, чийто генотипове са наречени чувствителни мутации. Свързването на мигаластат стабилизира тези мутантни форми на  $\alpha$ -Gal A в ендоплазменния ретикулум и улеснява правилното им пренасяне до лизозомите. След като попадне в лизозомите, дисоциацията на мигаластат възстановява активността на  $\alpha$ -Gal A, което води до катаболизъм GL-3 и сродни субстрати.

Чувствителните и нечувствителните мутации на *GLA* към лечение с Galafold са изброени съответно в Таблица 2 и Таблица 3 по-долу. Мутациите на *GLA* също са достъпни за медицинските специалисти на [www.galafoldamenabilitytable.com](http://www.galafoldamenabilitytable.com).

Описаните промени в нуклеотидите представляват потенциални промени в ДНК секвенцията, които водят до аминокиселинна мутация. Аминокиселинната мутация (промяна в секвенцията на протеина) има най-голямо значение при определянето на чувствителността. Ако има двойна мутация в една и съща хромозома (при мъже и жени), пациентът е чувствителен, ако двойната мутация е представена в една позиция в таблица 2 (например D55V/Q57L). Ако има двойна мутация в различни хромозоми (само при жени), пациентът е чувствителен, ако някоя от отделните мутации е представена в Таблица 2.

**Таблица 2: Таблица за чувствителност към Galafold (мигаластат)**

Нуклеотидна промяна	Нуклеотидна промяна	Промяна в секвенцията на протеина
c.7C>G	c.C7G	L3V
c.8T>C	c.T8C	L3P
c.[11G>T; 620A>C]	c.G11T/A620C	R4M/Y207S
c.37G>A	c.G37A	A13T
c.37G>C	c.G37C	A13P
c.43G>A	c.G43A	A15T
c.44C>G	c.C44G	A15G
c.53T>G	c.T53G	F18C
c.58G>C	c.G58C	A20P
c.59C>A	c.C59A	A20D
c.70T>C или c.70T>A	c.T70C или c.T70A	W24R
c.70T>G	c.T70G	W24G
c.72G>C или c.72G>T	c.G72C или c.G72T	W24C
c.95T>C	c.T95C	L32P
c.97G>T	c.G97T	D33Y
c.98A>G	c.A98G	D33G
c.100A>G	c.A100G	N34D
c.101A>C	c.A101C	N34T
c.101A>G	c.A101G	N34S
c.102T>G или c.102T>A	c.T102G или c.T102A	N34K
c.103G>C или c.103G>A	c.G103C или c.G103A	G35R
c.104G>A	c.G104A	G35E
c.104G>T	c.G104T	G35V
c.107T>C	c.T107C	L36S
c.107T>G	c.T107G	L36W
c.108G>C или c.108G>T	c.G108C или c.G108T	L36F
c.109G>A	c.G109A	A37T

**Таблица 2: Таблица за чувствителност към Galafold (мигаластат)**

Нуклеотидна промяна	Нуклеотидна промяна	Промяна в секвенцията на протеина
c.110C>T	c.C110T	A37V
c.122C>T	c.C122T	T41I
c.124A>C или c.124A>T	c.A124C или c.A124T	M42L
c.124A>G	c.A124G	M42V
c.125T>A	c.T125A	M42K
c.125T>C	c.T125C	M42T
c.125T>G	c.T125G	M42R
c.126G>A или c.126G>C или c.126G>T	c.G126A или c.G126C или c.G126T	M42I
c.137A>C	c.A137C	H46P
c.142G>C	c.G142C	E48Q
c.152T>A	c.T152A	M51K
c.153G>A или c.153G>T или c.153G>C	c.G153A или c.G153T или c.G153C	M51I
c.157A>G	c.A157G	N53D
c.[157A>C; 158A>T]	c.A157C/A158T	N53L
c.160C>T	c.C160T	L54F
c.161T>C	c.T161C	L54P
c.164A>G	c.A164G	D55G
c.164A>T	c.A164T	D55V
c.[164A>T; 170A>T]	c.A164T/A170T	D55V/Q57L
c.167G>T	c.G167T	C56F
c.167G>A	c.G167A	C56Y
c.170A>T	c.A170T	Q57L
c.175G>A	c.G175A	E59K
c.178C>A	c.C178A	P60T
c.178C>T	c.C178T	P60S
c.179C>T	c.C179T	P60L
c.196G>A	c.G196A	E66K
c.197A>G	c.A197G	E66G
c.207C>A или c.207C>G	c.C207A или c.C207G	F69L
c.214A>G	c.A214G	M72V
c.216G>A или c.216G>T или c.216G>C	c.G216A или c.G216T или c.G216C	M72I
c.218C>T	c.C218T	A73V
c.227T>C	c.T227C	M76T
c.239G>A	c.G239A	G80D
c.247G>A	c.G247A	D83N
c.253G>A	c.G253A	G85S
c.254G>A	c.G254A	G85D
c.[253G>A; 254G>A]	c.G253A/G254A	G85N
c.[253G>A; 254G>T; 255T>G]	c.G253A/G254T/T255G	G85M
c.261G>C или c.261G>T	c.G261C или c.G261T	E87D
c.265C>T	c.C265T	L89F
c.272T>C	c.T272C	I91T
c.288G>A или c.288G>T или c.288G>C	c.G288A или c.G288T или c.G288C	M96I
c.289G>C	c.G289C	A97P
c.290C>T	c.C290T	A97V

**Таблица 2: Таблица за чувствителност към Galafold (мигаластат)**

Нуклеотидна промяна	Нуклеотидна промяна	Промяна в секвенцията на протеина
c.305C>T	c.C305T	S102L
c.311G>T	c.G311T	G104V
c.316C>T	c.C316T	L106F
c.322G>A	c.G322A	A108T
c.326A>G	c.A326G	D109G
c.334C>G	c.C334G	R112G
c.335G>A	c.G335A	R112H
c.337T>A	c.T337A	F113I
c.337T>C или c.339T>A или c.339T>G	c.T337C или c.T339A или c.T339G	F113L
c.352C>T	c.C352T	R118C
c.361G>A	c.G361A	A121T
c.368A>G	c.A368G	Y123C
c.373C>T	c.C373T	H125Y
c.374A>T	c.A374T	H125L
c.376A>G	c.A376G	S126G
c.383G>A	c.G383A	G128E
c.399T>G	c.T399G	I133M
c.404C>T	c.C404T	A135V
c.408T>A или c.408T>G	c.T408A или c.T408G	D136E
c.416A>G	c.A416G	N139S
c.419A>C	c.A419C	K140T
c.427G>A	c.G427A	A143T
c.431G>A	c.G431A	G144D
c.431G>T	c.G431T	G144V
c.434T>C	c.T434C	F145S
c.436C>T	c.C436T	P146S
c.437C>G	c.C437G	P146R
c.454T>C	c.T454C	Y152H
c.455A>G	c.A455G	Y152C
c.466G>A	c.G466A	A156T
c.467C>T	c.C467T	A156V
c.471G>C или c.471G>T	c.G471C или c.G471T	Q157H
c.484T>G	c.T484G	W162G
c.493G>C	c.G493C	D165H
c.494A>G	c.A494G	D165G
c.[496C>G; 497T>G]	c.C496G/T497G	L166G
c.496C>G	c.C496G	L166V
c.496_497delinsTC	c.496_497delinsTC	L166S
c.499C>G	c.C499G	L167V
c.506T>C	c.T506C	F169S
c.511G>A	c.G511A	G171S
c.520T>C	c.T520C	C174R
c.520T>G	c.T520G	C174G
c.525C>G или c.525C>A	c.C525G или c.C525A	D175E
c.539T>G	c.T539G	L180W
c.540G>C	c.G540C	L180F
c.548G>C	c.G548C	G183A
c.548G>A	c.G548A	G183D
c.550T>A	c.T550A	Y184N



**Таблица 2: Таблица за чувствителност към Galafold (мигаластат)**

Нуклеотидна промяна	Нуклеотидна промяна	Промяна в секвенцията на протеина
c.551A>G	c.A551G	Y184C
c.553A>G	c.A553G	K185E
c.559A>G	c.A559G	M187V
c.559_564dup	c.559_564dup	p.M187_S188dup
c.560T>C	c.T560C	M187T
c.561G>T или c.561G>A или c.561G>C	c.G561T или c.G561A или c.G561C	M187I
c.572T>A	c.T572A	L191Q
c.581C>T	c.C581T	T194I
c.584G>T	c.G584T	G195V
c.586A>G	c.A586G	R196G
c.593T>C	c.T593C	I198T
c.595G>A	c.G595A	V199M
c.596T>C	c.T596C	V199A
c.596T>G	c.T596G	V199G
c.599A>G	c.A599G	Y200C
c.602C>T	c.C602T	S201F
c.602C>A	c.C602A	S201Y
c.608A>T	c.A608T	E203V
c.609G>C или c.609G>T	c.G609C или c.G609T	E203D
c.613C>A	c.C613A	P205T
c.613C>T	c.C613T	P205S
c.614C>T	c.C614T	P205L
c.619T>C	c.T619C	Y207H
c.620A>C	c.A620C	Y207S
c.623T>G	c.T623G	M208R
c.628C>T	c.C628T	P210S
c.629C>T	c.C629T	P210L
c.638A>G	c.A638G	K213R
c.638A>T	c.A638T	K213M
c.640C>T	c.C640T	P214S
c.641C>T	c.C641T	P214L
c.643A>G	c.A643G	N215D
c.644A>G	c.A644G	N215S
c.644A>T	c.A644T	N215I
c.[644A>G; 937G>T]	c.A644G/G937T	N215S/D313Y
c.646T>G	c.T646G	Y216D
c.647A>G	c.A647G	Y216C
c.655A>C	c.A655C	I219L
c.656T>A	c.T656A	I219N
c.656T>C	c.T656C	I219T
c.659G>A	c.G659A	R220Q
c.659G>C	c.G659C	R220P
c.662A>C	c.A662C	Q221P
c.671A>C	c.A671C	N224T
c.671A>G	c.A671G	N224S
c.673C>G	c.C673G	H225D
c.683A>G	c.A683G	N228S
c.687T>A или c.687T>G	c.T687A или c.T687G	F229L
c.695T>C	c.T695C	I232T

**Таблица 2: Таблица за чувствителност към Galafold (мигаластат)**

Нуклеотидна промяна	Нуклеотидна промяна	Промяна в секвенцията на протеина
c.713G>A	c.G713A	S238N
c.716T>C	c.T716C	I239T
c.720G>C или c.720G>T	c.G720C или c.G720T	K240N
c.724A>G	c.A724G	I242V
c.724A>T	c.A724T	I242F
c.725T>A	c.T725A	I242N
c.725T>C	c.T725C	I242T
c.728T>G	c.T728G	L243W
c.729G>C или c.729G>T	c.G729C или c.G729T	L243F
c.730G>A	c.G730A	D244N
c.730G>C	c.G730C	D244H
c.733T>G	c.T733G	W245G
c.740C>G	c.C740G	S247C
c.747C>G или c.747C>A	c.C747G или c.C747A	N249K
c.749A>C	c.A749C	Q250P
c.749A>G	c.A749G	Q250R
c.750G>C	c.G750C	Q250H
c.758T>C	c.T758C	I253T
c.758T>G	c.T758G	I253S
c.760-762delGTT	c.760_762delGTT	p.V254del
c.769G>C	c.G769C	A257P
c.770C>G	c.C770G	A257G
c.772G>C или c.772G>A	c.G772C или c.G772A	G258R
c.773G>T	c.G773T	G258V
c.776C>G	c.C776G	P259R
c.776C>T	c.C776T	P259L
c.779G>A	c.G779A	G260E
c.779G>C	c.G779C	G260A
c.781G>A	c.G781A	G261S
c.781G>C	c.G781C	G261R
c.781G>T	c.G781T	G261C
c.788A>G	c.A788G	N263S
c.790G>T	c.G790T	D264Y
c.794C>T	c.C794T	P265L
c.800T>C	c.T800C	M267T
c.805G>A	c.G805A	V269M
c.806T>C	c.T806C	V269A
c.809T>C	c.T809C	I270T
c.810T>G	c.T810G	I270M
c.811G>A	c.G811A	G271S
c.[811G>A; 937G>T]	c.G811A/G937T	G271S/D313Y
c.812G>A	c.G812A	G271D
c.823C>G	c.C823G	L275V
c.827G>A	c.G827A	S276N
c.829T>G	c.T829G	W277G
c.831G>T или c.831G>C	c.G831T или c.G831C	W277C
c.832A>T	c.A832T	N278Y
c.835C>G	c.C835G	Q279E
c.838C>A	c.C838A	Q280K
c.840A>T или c.840A>C	c.A840T или c.A840C	Q280H

**Таблица 2: Таблица за чувствителност към Galafold (мигаластат)**

Нуклеотидна промяна	Нуклеотидна промяна	Промяна в секвенцията на протеина
c.844A>G	c.A844G	T282A
c.845C>T	c.C845T	T282I
c.850A>G	c.A850G	M284V
c.851T>C	c.T851C	M284T
c.860G>T	c.G860T	W287L
c.862G>C	c.G862C	A288P
c.866T>G	c.T866G	I289S
c.868A>C или c.868A>T	c.A868C или c.A868T	M290L
c.869T>C	c.T869C	M290T
c.870G>A или c.870G>C или c.870G>T	c.G870A или c.G870C или c.G870T	M290I
c.871G>A	c.G871A	A291T
c.877C>A	c.C877A	P293T
c.881T>C	c.T881C	L294S
c.884T>G	c.T884G	F295C
c.886A>G	c.A886G	M296V
c.886A>T или c.886A>C	c.A886T или c.A886C	M296L
c.887T>C	c.T887C	M296T
c.888G>A или c.888G>T или c.888G>C	c.G888A или c.G888T или c.G888C	M296I
c.893A>G	c.A893G	N298S
c.897C>G или c.897C>A	c.C897G или c.C897A	D299E
c.898C>T	c.C898T	L300F
c.899T>C	c.T899C	L300P
c.901C>G	c.C901G	R301G
c.902G>C	c.G902C	R301P
c.902G>A	c.G902A	R301Q
c.902G>T	c.G902T	R301L
c.907A>T	c.A907T	I303F
c.908T>A	c.T908A	I303N
c.911G>A	c.G911A	S304N
c.911G>C	c.G911C	S304T
c.919G>A	c.G919A	A307T
c.922A>G	c.A922G	K308E
c.924A>T или c.924A>C	c.A924T или c.A924C	K308N
c.925G>C	c.G925C	A309P
c.926C>T	c.C926T	A309V
c.928C>T	c.C928T	L310F
c.931C>G	c.C931G	L311V
c.935A>G	c.A935G	Q312R
c.936G>T или c.936G>C	c.G936T или c.G936C	Q312H
c.937G>T	c.G937T	D313Y
c.[937G>T;1232G>A]	c.G937T/G1232A	D313Y/G411D
c.938A>G	c.A938G	D313G
c.946G>A	c.G946A	V316I
c.947T>G	c.T947G	V316G
c.950T>C	c.T950C	I317T
c.955A>T	c.A955T	I319F
c.956T>C	c.T956C	I319T
c.959A>T	c.A959T	N320I

**Таблица 2: Таблица за чувствителност към Galafold (мигаластат)**

Нуклеотидна промяна	Нуклеотидна промяна	Промяна в секвенцията на протеина
c.962A>G	c.A962G	Q321R
c.962A>T	c.A962T	Q321L
c.963G>C или c.963G>T	c.G963C или c.G963T	Q321H
c.964G>A	c.G964A	D322N
c.964G>C	c.G964C	D322H
c.966C>A или c.966C>G	c.C966A или c.C966G	D322E
c.968C>G	c.C968G	P323R
c.973G>A	c.G973A	G325S
c.973G>C	c.G973C	G325R
c.978G>C или c.978G>T	c.G978C или c.G978T	K326N
c.979C>G	c.C979G	Q327E
c.980A>T	c.A980T	Q327L
c.983G>C	c.G983C	G328A
c.989A>G	c.A989G	Q330R
c.1001G>A	c.G1001A	G334E
c.1010T>C	c.T1010C	F337S
c.1012G>A	c.G1012A	E338K
c.1016T>A	c.T1016A	V339E
c.1027C>A	c.C1027A	P343T
c.1028C>T	c.C1028T	P343L
c.1033T>C	c.T1033C	S345P
c.1046G>C	c.G1046C	W349S
c.1055C>G	c.C1055G	A352G
c.1055C>T	c.C1055T	A352V
c.1061T>A	c.T1061A	I354K
c.1066C>G	c.C1066G	R356G
c.1066C>T	c.C1066T	R356W
c.1067G>A	c.G1067A	R356Q
c.1067G>C	c.G1067C	R356P
c.1072G>C	c.G1072C	E358Q
c.1073A>C	c.A1073C	E358A
c.1073A>G	c.A1073G	E358G
c.1074G>T или c.1074G>C	c.G1074T или c.G1074C	E358D
c.1076T>C	c.T1076C	I359T
c.1078G>A	c.G1078A	G360S
c.1078G>T	c.G1078T	G360C
c.1079G>A	c.G1079A	G360D
c.1082G>A	c.G1082A	G361E
c.1082G>C	c.G1082C	G361A
c.1084C>A	c.C1084A	P362T
c.1085C>T	c.C1085T	P362L
c.1087C>T	c.C1087T	R363C
c.1088G>A	c.G1088A	R363H
c.1102G>A	c.G1102A	A368T
c.1117G>A	c.G1117A	G373S
c.1124G>A	c.G1124A	G375E
c.1153A>G	c.A1153G	T385A
c.1168G>A	c.G1168A	V390M
c.1172A>C	c.A1172C	K391T
c.1184G>A	c.G1184A	G395E

**Таблица 2: Таблица за чувствителност към Galafold (мигаластат)**

Нуклеотидна промяна	Нуклеотидна промяна	Промяна в секвенцията на протеина
c.1184G>C	c.G1184C	G395A
c.1192G>A	c.G1192A	E398K
c.1202_1203insGACTTC	c.1202_1203insGACTTC	p.T400_S401dup
c.1208T>C	c.T1208C	L403S
c.1225C>G	c.C1225G	P409A
c.1225C>T	c.C1225T	P409S
c.1225C>A	c.C1225A	P409T
c.1228A>G	c.A1228G	T410A
c.1229C>T	c.C1229T	T410I
c.1232G>A	c.G1232A	G411D
c.1235C>A	c.C1235A	T412N
c.1253A>G	c.A1253G	E418G
c.1261A>G	c.A1261G	M421V

NP GAL 0719

Мутациите, които не са чувствителни към лечение с Galafold, са изброени в Таблица 3 по-долу.

„НЕИЗВЕСТНА“ в колоната „Промяна в секвенцията на протеина“ посочва, че за промените в секвенцията на протеините, причинени от мутации, не може лесно да се направи заключение по нуклеотидните промени и трябва да бъдат експериментално определени. В тези случаи въпросителните знаци в придружаващите скоби посочват, че промените, представени там, не са потвърдени експериментално и може да не са правилни.

**Таблица 3: Мутации, които не са чувствителни към Galafold (мигаластат)**

Нуклеотидна промяна	Нуклеотидна промяна	Промяна в секвенцията на протеина
c.1A>C или c.1A>T	c.A1C или c.A1T	M1L
c.1A>G	c.A1G	M1V
c.2T>G	c.T2G	M1R
c.2T>C	c.T2C	M1T
c.2T>A	c.T2A	M1K
c.3G>A или c.3G>T или c.3G>C	c.G3A или c.G3T или c.G3C	M1I
c.19G>T	c.G19T	E7X
c.41T>C	c.T41C	L14P
c.43G>C	c.G43C	A15P
c.44C>A	c.C44A	A15E
c.46C>G	c.C46G	L16V
c.47T>A	c.T47A	L16H
c.47T>C	c.T47C	L16P
c.47T>G	c.T47G	L16R
c.53T>C	c.T53C	F18S
c.56T>A	c.T56A	L19Q
c.56T>C	c.T56C	L19P
c.59C>T	c.C59T	A20V
c.61C>T	c.C61T	L21F
c.62T>C	c.T62C	L21P
c.62T>G	c.T62G	L21R
c.71G>A или c.72G>A	c.G71A или c.G72A	W24X

Таблица 3: Мутации, които не са чувствителни към Galafold (мигаластат)

Нуклеотидна промяна	Нуклеотидна промяна	Промяна в секвенцията на протеина
c.92C>T	c.C92T	A31V
c.109G>C	c.G109C	A37P
c.118C>G	c.C118G	P40A
c.118C>T	c.C118T	P40S
c.119C>A	c.C119A	P40H
c.119C>G	c.C119G	P40R
c.119C>T	c.C119T	P40L
c.127G>C	c.G127C	G43R
c.127G>A	c.G127A	G43S
c.128G>A	c.G128A	G43D
c.128G>T	c.G128T	G43V
c.131G>A или c.132G>A	c.G131A или c.G132A	W44X
c.132G>T или c.132G>C	c.G132T или c.G132C	W44C
c.134T>C	c.T134C	L45P
c.134T>G	c.T134G	L45R
c.134_138delTGCACinsGCT CG	c.134_138delTGCACinsGCT CG	L45R/H46S
c.136C>T	c.C136T	H46Y
c.137A>T	c.A137T	H46L
c.137A>G	c.A137G	H46R
c.[138C>G; 153G>T; 167G>T]	c.C138G/G153T/G167T	H46Q/M51I/C56F
c.139T>C или c.139T>A	c.T139C или c.T139A	W47R
c.139T>G	c.T139G	W47G
c.140G>A или c.141G>A	c.G140A или G141A	W47X
c.140G>T	c.G140T	W47L
c.141G>C или c.141G>T	c.G141C или c.G141T	W47C
c.142G>A	c.G142A	E48K
c.144G>T или c.144G>C	c.G144T или c.G144C	E48D
c.145C>T	c.C145T	R49C
c.145C>A	c.C145A	R49S
c.145C>G	c.C145G	R49G
c.146G>C	c.G146C	R49P
c.146G>T	c.G146T	R49L
c.149T>G	c.T149G	F50C
c.154T>G	c.T154G	C52G
c.154T>C	c.T154C	C52R
c.154T>A или c.155G>C	c.T154A или c.G155C	C52S
c.155G>A	c.G155A	C52Y
c.156C>A	c.C156A	C52X
c.156C>G	c.C156G	C52W
c.166T>G	c.T166G	C56G
c.166T>A или c.167G>C	c.T166A или c.G167C	C56S
c.168C>A	c.C168A	C56X
c.187T>C	c.T187C	C63R
c.188G>A	c.G188A	C63Y
c.187T>A или c.188G>C	c.T187A или c.G188C	C63S
c.194G>C (предполагаема локализация на сплайсинг)	c.G194C (предполагаема локализация на сплайсинг)	НЕИЗВЕСТНА (S65T )

**Таблица 3: Мутации, които не са чувствителни към Galafold (мигаластат)**

Нуклеотидна промяна	Нуклеотидна промяна	Промяна в секвенцията на протеина
с.194G>Т (предполагаема локализация на сплайсинг)	с.G194Т (предполагаема локализация на сплайсинг)	НЕИЗВЕСТНА (S65I)
с.196G>С	с.G196С	E66Q
с.[196G>С;1061Т>А]	с.G196С/Т1061А	E66Q/I354K
с.202С>Т	с.C202Т	L68F
с.206Т>С	с.T206С	F69S
с.208А>G	с.A208G	M70V
с.215Т>G	с.T215G	M72R
с.218С>А	с.C218А	A73E
с.227Т>G	с.T227G	M76R
с.228G>С или с.228G>А или с.228G>Т	с.G228С или с.G228А или с.G228Т	M76I
с.233С>G или с.233С>А	с.C233G или с.C233А	S78X
с.235G>Т	с.G235Т	E79X
с.241Т>С или с.241Т>А	с.T241С или с.T241А	W81R
с.242G>А или с.243G>А	с.G242А или с.G243А	W81X
с.242G>С	с.G242С	W81S
с.243G>Т или с.243G>С	с.G243Т или с.G243С	W81C
с.244А>Т	с.A244Т	K82X
с.256Т>G	с.T256G	Y86D
с.256Т>С	с.T256С	Y86H
с.257А>G	с.A257G	Y86C
с.258Т>G или с.258Т>А	с.T258G или с.T258А	Y86X
с.262Т>G	с.T262G	Y88D
с.266Т>А	с.T266А	L89H
с.266Т>С	с.T266С	L89P
с.266Т>G	с.T266G	L89R
с.268Т>С	с.T268С	C90R
с.269G>А	с.G269А	C90Y
с.270С>А	с.C270А	C90X
с.274G>С	с.G274С	D92H
с.274G>А	с.G274А	D92N
с.274G>Т	с.G274Т	D92Y
с.275А>G	с.A275G	D92G
с.275А>Т	с.A275Т	D92V
с.277G>А	с.G277А	D93N
с.277G>Т	с.G277Т	D93Y
с.278А>G	с.A278G	D93G
с.278А>Т	с.A278Т	D93V
с.279С>G или с.279С>А	с.C279G или с.C279А	D93E
с.280Т>G	с.T280G	C94G
с.280Т>А или с.281G>С	с.T280А или с.G281С	C94S
с.[280Т>А; 281G>С]	с.T280А/G281С	C94T
с.281G>А	с.G281А	C94Y
с.281G>Т	с.G281Т	C94F
с.283Т>G	с.T283G	W95G
с.284G>А или с.285G>А	с.G284А или с.G285А	W95X
с.284G>Т	с.G284Т	W95L
с.284G>С	с.G284С	W95S
с.285G>Т или с.285G>С	с.G285Т или с.G285С	W95C

Таблица 3: Мутации, които не са чувствителни към Galafold (мигаластат)

Нуклеотидна промяна	Нуклеотидна промяна	Промяна в секвенцията на протеина
c.295C>T	c.C295T	Q99X
c.299G>A	c.G299A	R100K
c.299G>C	c.G299C	R100T
c.305C>G или c.305C>A	c.C305G или c.C305A	S102X
c.307G>C	c.G307C	E103Q
c.307G>T	c.G307T	E103X
c.317T>G	c.T317G	L106R
c.319C>T	c.C319T	Q107X
c.320A>T	c.A320T	Q107L
c.331C>T	c.C331T	Q111X
c.334C>T	c.C334T	R112C
c.334C>A	c.C334A	R112S
c.338T>C	c.T338C	F113S
c.347G>T	c.G347T	G116V
c.350T>G	c.T350G	I117S
c.355C>T	c.C355T	Q119X
c.354_368del15	c.354_368del15	Q119_Y123del5
c.358C>G	c.C358G	L120V
c.[358C>T; 359T>C]	c.C358T/T359C	L120S
c.359T>C	c.T359C	L120P
c.[359T>C; 361G>A]	c.T359C/G361A	L120P/A121T
c.361G>C	c.G361C	A121P
c.369T>G или c.369T>A	c.T369G или c.T369A	Y123X
c.371T>A	c.T371A	V124D
c.374A>C	c.A374C	H125P
c.379A>T	c.A379T	K127X
c.386T>C	c.T386C	L129P
c.389A>G	c.A389G	K130R
c.392T>A	c.T392A	L131Q
c.392T>C	c.T392C	L131P
c.394G>A или c.394G>C	c.G394A или c.G394C	G132R
c.395G>A	c.G395A	G132E
c.395G>C	c.G395C	G132A
c.398T>A	c.T398A	I133N
c.400T>C	c.T400C	Y134H
c.400T>G	c.T400G	Y134D
c.401A>C	c.A401C	Y134S
c.402T>G или c.402T>A	c.T402G или c.T402A	Y134X
c.406G>C	c.G406C	D136H
c.406G>T	c.G406T	D136Y
c.412G>A или c.412G>C	c.G412A или c.G412C	G138R
c.413G>A	c.G413A	G138E
c.416A>C	c.A416C	N139T
c.422C>A	c.C422A	T141N
c.422C>T	c.C422T	T141I
c.424T>C	c.T424C	C142R
c.425G>A	c.G425A	C142Y
c.426C>A	c.C426A	C142X
c.426C>G	c.C426G	C142W
c.427G>C	c.G427C	A143P



Таблица 3: Мутации, които не са чувствителни към Galafold (мигаластат)

Нуклеотидна промяна	Нуклеотидна промяна	Промяна в секвенцията на протеина
с.439G>A или с.439G>C	с.G439A или с.G439C	G147R
с.440G>A	с.G440A	G147E
с.443G>A	с.G443A	S148N
с.442A>C или с.444T>A или с.444T>G	с.A442C или с.T444A или с.T444G	S148R
с.453C>G или с.453C>A	с.C453G или с.C453A	Y151X
с.456C>A или с.456C>G	с.C456A или с.C456G	Y152X
с.463G>C	с.G463C	D155H
с.467C>A	с.C467A	A156D
с.469C>T	с.C469T	Q157X
с.484T>C или с.484T>A	с.T484C или с.T484A	W162R
с.485G>A или с.486G>A	с.G485A или с.G486A	W162X
с.485G>T	с.G485T	W162L
с.486G>C или с.486G>T	с.G486C или с.G486T	W162C
с.488G>T	с.G488T	G163V
с.491T>G	с.T491G	V164G
с.493G>T	с.G493T	D165Y
с.494A>T	с.A494T	D165V
с.500T>A	с.T500A	L167Q
с.500T>C	с.T500C	L167P
с.503A>G	с.A503G	K168R
с.504A>C или с.504A>T	с.A504C или с.A504T	K168N
с.508G>A	с.G508A	D170N
с.508G>C	с.G508C	D170H
с.509A>G	с.A509G	D170G
с.509A>T	с.A509T	D170V
с.511G>C	с.G511C	G171R
с.511G>T	с.G511T	G171C
с.512G>A	с.G512A	G171D
с.514T>G	с.T514G	C172G
с.514T>C	с.T514C	C172R
с.514T>A или с.515G>C	с.T514A или с.G515C	C172S
с.515G>T	с.G515T	C172F
с.515G>A	с.G515A	C172Y
с.516T>G	с.T516G	C172W
с.519C>A или с.519C>G	с.C519A или с.C519G	Y173X
с.522T>A	с.T522A	C174X
с.523G>A	с.G523A	D175N
с.530T>A	с.T530A	L177X
с.547G>A (предполагаема локализация на сплайсинг)	с.G547A (предполагаема локализация на сплайсинг)	НЕИЗВЕСТНА (G183S )
с.548G>T	с.G548T	G183V
с.552T>A или с.552T>G	с.T552A или с.T552G	Y184X
с.553A>T	с.A553T	K185X
с.557A>C	с.A557C	H186P
с.560T>G	с.T560G	M187R
с.572T>C	с.T572C	L191P
с.588A>T или с.588A>C	с.A588T или с.A588C	R196S
с.601T>C	с.T601C	S201P
с.604T>C	с.T604C	C202R

Таблица 3: Мутации, които не са чувствителни към Galafold (мигаластат)

Нуклеотидна промяна	Нуклеотидна промяна	Промяна в секвенцията на протеина
c.605G>A	c.G605A	C202Y
c.606T>G	c.T606G	C202W
c.607G>A	c.G607A	E203K
c.610T>C или c.610T>A	c.T610C или c.T610A	W204R
c.611G>A или c.612G>A	c.G611A или c.G612A	W204X
c.612G>T или c.612G>C	c.G612T или c.G612C	W204C
c.614C>G	c.C614G	P205R
c.617T>C	c.T617C	L206P
c.620A>G	c.A620G	Y207C
c.626G>A	c.G626A	W209X
c.634C>T	c.C634T	Q212X
c.639G>A (предполагаема локализация на сплайсинг)	c.G639A (предполагаема локализация на сплайсинг)	НЕИЗВЕСТНА
c.[644A>G; 811G>A]	c.A644G/G811A	N215S/G271S
c.[644A>G; 811G>A; 937G>T]	c.A644G/G811A/G937T	N215S/G271S/D313Y
c.648T>A или c.648T>G	c.T648A или c.T648G	Y216X
c.658C>T	c.C658T	R220X
c.661C>T	c.C661T	Q221X
c.666C>A или c.666C>G	c.C666A или c.C666G	Y222X
c.667T>G	c.T667G	C223G
c.667T>C	c.T667C	C223R
c.668G>A	c.G668A	C223Y
c.670A>G	c.A670G	N224D
c.674A>G	c.A674G	H225R
c.676T>C или c.676T>A	c.T676C или c.T676A	W226R
c.677G>A или c.678G>A	c.G677A или c.G678A	W226X
c.678G>T или c.678G>C	c.G678T или c.G678C	W226C
c.679C>T	c.C679T	R227X
c.680G>A	c.G680A	R227Q
c.680G>C	c.G680C	R227P
c.688G>A	c.G688A	A230T
c.691G>A	c.G691A	D231N
c.692A>G	c.A692G	D231G
c.692A>T	c.A692T	D231V
c.695T>G	c.T695G	I232S
c.700G>T	c.G700T	D234Y
c.701A>T	c.A701T	D234V
c.702T>G или c.702T>A	c.T702G или c.T702A	D234E
c.704C>A	c.C704A	S235Y
c.704C>G	c.C704G	S235C
c.704C>T	c.C704T	S235F
c.706T>C или c.706T>A	c.T706C или c.T706A	W236R
c.707G>A или c.708G>A	c.G707A или c.G708A	W236X
c.707G>T	c.G707T	W236L
c.708G>C или c.708G>T	c.G708C или c.G708T	W236C
c.712A>C или c.714T>A или c.714T>G	c.A712C или c.T714A или c.T714G	S238R
c.718A>T	c.A718T	K240X
c.734G>A или c.735G>A	c.G734A или c.G735A	W245X

Таблица 3: Мутации, които не са чувствителни към Galafold (мигаластат)

Нуклеотидна промяна	Нуклеотидна промяна	Промяна в секвенцията на протеина
c.734G>T	c.G734T	W245L
c.739T>C	c.T739C	S247P
c.748C>T	c.C748T	Q250X
c.751G>T	c.G751T	E251X
c.755G>C	c.G755C	R252T
c.770C>A	c.C770A	A257D
c.778G>C или c.778G>A	c.G778C или c.G778A	G260R
c.782G>A	c.G782A	G261D
c.782G>T	c.G782T	G261V
c.784T>A или c.784T>C	c.T784A или c.T784C	W262R
c.785G>A или c.786G>A	c.G785A или c.G786A	W262X
c.785G>T	c.G785T	W262L
c.786G>C или c.786G>T	c.G786C или c.G786T	W262C
c.789T>A или c.789T>G	c.T789A или c.T789G	N263K
c.790G>T; c.805G>A	c.G790T/G805A	D264Y/V269M
c.791A>C	c.A791C	D264A
c.791A>T	c.A791T	D264V
c.793C>T	c.C793T	P265S
c.794C>G	c.C794G	P265R
c.796G>C	c.G796C	D266H
c.796G>T	c.G796T	D266Y
c.796G>A	c.G796A	D266N
c.797A>C	c.A797C	D266A
c.797A>G	c.A797G	D266G
c.797A>T	c.A797T	D266V
c.798T>A или c.798T>G	c.T798A или c.T798G	D266E
c.800T>G	c.T800G	M267R
c.801G>A (предполагаема локализация на сплайсинг)	c.G801A (предполагаема локализация на сплайсинг)	НЕИЗВЕСТНА (M267I)
c.803T>C	c.T803C	L268S
c.806T>A	c.T806A	V269E
c.[806T>G; 937G>T]	c.T806G/G937T	V269G/D313Y
c.808A>T	c.A808T	I270F
c.811G>T	c.G811T	G271C
c.812G>T	c.G812T	G271V
c.815A>G	c.A815G	N272S
c.816C>A или c.816C>G	c.C816A или c.C816G	N272K
c.817T>C или c.819T>A или c.819T>G	c.T817C или c.T819A или c.T819G	F273L
c.820G>A	c.G820A	G274S
c.820G>T	c.G820T	G274C
c.821G>T	c.G821T	G274V
c.823C>T	c.C823T	L275F
c.824T>A	c.T824A	L275H
c.826A>G	c.A826G	S276G
c.826A>T	c.A826T	S276C
c.830G>A или c.831G>A	c.G830A или c.G831A	W277X
c.835C>T	c.C835T	Q279X
c.835C>A	c.C835A	Q279K
c.836A>G	c.A836G	Q279R

Таблица 3: Мутации, които не са чувствителни към Galafold (мигаластат)

Нуклеотидна промяна	Нуклеотидна промяна	Промяна в секвенцията на протеина
c.837G>C или c.837G>T	c.G837C или c.G837T	Q279H
c.838C>T	c.C838T	Q280X
c.845C>A	c.C845A	T282N
c.847C>T	c.C847T	Q283X
c.848A>C	c.A848C	Q283P
c.848A>G	c.A848G	Q283R
c.853G>C	c.G853C	A285P
c.854C>A	c.C854A	A285D
c.859T>C или c.859T>A	c.T859C или c.T859A	W287R
c.859T>G	c.T859G	W287G
c.860G>A или c.861G>A	c.G860A или c.G861A	W287X
c.861G>C или c.861G>T	c.G861C или c.G861T	W287C
c.863C>A	c.C863A	A288D
c.865A>T	c.A865T	I289F
c.871G>C	c.G871C	A291P
c.874G>A	c.G874A	A292T
c.874G>C	c.G874C	A292P
c.875C>T	c.C875T	A292V
c.877C>G	c.C877G	P293A
c.877C>T	c.C877T	P293S
c.878C>A	c.C878A	P293H
c.878C>T	c.C878T	P293L
c.881T>G или c.881T>A	c.T881G или c.T881A	L294X
c.890C>G	c.C890G	S297C
c.890C>T	c.C890T	S297F
c.892A>C	c.A892C	N298H
c.894T>G или c.894T>A	c.T894G или c.T894A	N298K
c.896A>G	c.A896G	D299G
c.899T>A	c.T899A	L300H
c.901C>T	c.C901T	R301X
c.916C>T	c.C916T	Q306X
c.929T>G	c.T929G	L310R
c.931C>T	c.C931T	L311F
c.932T>C	c.T932C	L311P
c.932T>G	c.T932G	L311R
c.934C>T	c.C934T	Q312X
c.935A>C	c.A935C	Q312P
c.947T>A	c.T947A	V316E
c.949A>T	c.A949T	I317F
c.950T>A	c.T950A	I317N
c.950T>G	c.T950G	I317S
c.958A>T	c.A958T	N320Y
c.960T>G или c.960T>A	c.T960G или c.T960A	N320K
c.961C>G	c.C961G	Q321E
c.961C>T	c.C961T	Q321X
c.963_964GG>CA	c.G963C/G964A	Q321H/D322N
c.974G>A	c.G974A	G325D
c.979C>A	c.C979A	Q327K
c.982G>A или c.982G>C	c.G982A или c.G982C	G328R
c.982G>T	c.G982T	G328W

Таблица 3: Мутации, които не са чувствителни към Galafold (мигаластат)

Нуклеотидна промяна	Нуклеотидна промяна	Промяна в секвенцията на протеина
c.983G>A	c.G983A	G328E
c.983G>T	c.G983T	G328V
c.988C>T	c.C988T	Q330X
c.997C>T	c.C997T	Q333X
c.998A>G	c.A998G	Q333R
c.1012G>T	c.G1012T	E338X
c.1016T>G	c.T1016G	V339G
c.1018T>C или c.1018T>A	c.T1018C или c.T1018A	W340R
c.1019G>C	c.G1019C	W340S
c.1019G>A или c.1020G>A	c.G1019A или c.G1020A	W340X
c.1021G>A	c.G1021A	E341K
c.1021G>T	c.G1021T	E341X
c.1023A >C или c.1023A>T	c.A1023C или c.A1023T	E341D
c.1024C>G	c.C1024G	R342G
c.1024C>T	c.C1024T	R342X
c.1025G>A	c.G1025A	R342Q
c.1025G>C	c.G1025C	R342P
c.1025G>T	c.G1025T	R342L
c.1031T>C	c.T1031C	L344P
c.1034C>G или c.1034C>A	c.C1034G или c.C1034A	S345X
c.1042G>C	c.G1042C	A348P
c.1045T>C или c.1045T>A	c.T1045C или c.T1045A	W349R
c.1046G>A или c.1047G>A	c.G1046A или c.G1047A	W349X
c.1048G>C	c.G1048C	A350P
c.1054G>C	c.G1054C	A352P
c.1055C>A	c.C1055A	A352D
c.1058T>G	c.T1058G	M353R
c.1065C>A или c.1065C>G	c.C1065A или c.C1065G	N355K
c.1069C>T	c.C1069T	Q357X
c.1072G>A	c.G1072A	E358K
c.1081G>T	c.G1081T	G361X
c.1081G>A или c.1081G>C	c.G1081A или c.G1081C	G361R
c.1088G>C	c.G1088C	R363P
c.1095T>A или c.1095T>G	c.T1095A или c.T1095G	Y365X
c.1115T>A	c.T1115A	L372Q
c.1115T>C	c.T1115C	L372P
c.1115T>G	c.T1115G	L372R
c.1117G>C	c.G1117C	G373R
c.1118G>A	c.G1118A	G373D
c.1124_1129del	c.1124_1129del	G375_V376del
c.1129_1140dup	c.1129_1140dup	A377_P380dup
c.1130C>A	c.C1130A	A377D
c.1132T>C	c.T1132C	C378R
c.1133G>A	c.G1133A	C378Y
c.1144T>C	c.T1144C	C382R
c.1145G>A	c.G1145A	C382Y
c.1146C>G	c.C1146G	C382W
c.1147T>C или c.1149C>G или c.1149C>A	c.T1147C или c.C1149G или c.C1149A	F383L
c.1151T>A	c.T1151A	I384N

Таблица 3: Мутации, които не са чувствителни към Galafold (мигаластат)

Нуклеотидна промяна	Нуклеотидна промяна	Промяна в секвенцията на протеина
c.1153A>C	c.A1153C	T385P
c.1156C>T	c.C1156T	Q386X
c.1157A>C	c.A1157C	Q386P
c.1163T>C	c.T1163C	L388P
c.1165C>G	c.C1165G	P389A
c.1166C>G	c.C1166G	P389R
c.1166C>T	c.C1166T	P389L
c.1181_1183dup	c.1181_1183dup	L394_G395insV
c.1187T>A	c.T1187A	F396Y
c.1192G>T	c.G1192T	E398X
c.1193A>C	c.A1193C	E398A
c.1196G>A или c.1197G>A	c.G1196A или c.G1197A	W399X
c.1196G>C	c.G1196C	W399S
c.1202C>G или c.1202C>A	c.C1202G или c.C1202A	S401X
c.1215T>A	c.T1215A	S405R
c.1217A>G	c.A1217G	H406R
c.1219A>G	c.A1219G	I407V
c.1220T>A	c.T1220A	I407K
c.1220T>G	c.T1220G	I407R
c.1226_1231del	c.1226_1231del	p.409_410delinsR
c.1228A>C	c.A1228C	T410P
c.1229C>A	c.C1229A	T410K
c.1241T>C	c.T1241C	L414S
c.1243C>T	c.C1243T	L415F
c.1244T>C	c.T1244C	L415P
c.1246C>T	c.C1246T	Q416X
c.1247A>C	c.A1247C	Q416P
c.1247_1248CT>AA	c.C1247A/T1248A	L417K
c.1250T>G	c.T1250G	L417R
c.1250T>C	c.T1250C	L417P
c.1288T>C	c.T1288C	X430Q
g.941_5845del	c.1-179_369+577del	p.?(Exon1_2del)
g.?_?del	c.?_?	НЕИЗВЕСТНА (del Exon1_2?)
c.18delA	c.18delA	p.P6fs*114
c.26delA	c.26delA	p.H9Lfs*111
c.32delG	c.32delG	p.G11Afs*109
c.33delC	c.33delC	p.G11fs*109
c.34_42del	c.34_42del	p.C12_L14del
c.34_57del	c.34_57del	p.C12_L19del
c.35_47del	c.35_47del	p.C12Ffs*104
c.42_48delTGCGCTT	c.42_48delTGCGCTT	p.L14Sfs*12
c.58_72del	c.58_72del	p.A20_W24del
c.58_83del	c.58_83del	p.A20_G28delfs*2
c.85dupG	c.85dupG	p.A29Gfs*1
c.89delG	c.89delG	p.R30Kfs*89
c.123delC	c.123delC	p.T41fs*79
c.123_126dupCATG	c.123_126dupCATG	p.G43Hfs*13
c.124_125del	c.124_125del	p.M42Gfs*12
c.125_137del	c.125_137del	p.M42Tfs*74

Таблица 3: Мутации, които не са чувствителни към Galafold (мигаластат)

Нуклеотидна промяна	Нуклеотидна промяна	Промяна в секвенцията на протеина
c.147_148insCCC	c.147_148insCCC	p.49insP
c.147_148insCGC	c.147_148insCGC	p.R49ins
c.154delT	c.154delT	p.C52Afs*68
c.157_160delAACC	c.157_160delAACC	p.C52fs*67
c.162delT	c.162delT	p.L54fs*66
c.172delG	c.172delG	p.E58Kfs*61
c.181_182dupA	c.181_182dupA	p.D61Efs*5
c.184delT	c.184delT	p.S62Pfs*58
c.186delC	c.186delC	p.S62fs*58
g.2594_10904dup	c.195-2500_999+197dup	НЕИЗВЕСТНА
g.3422_6041delinsCG	c.194+2049_369+773del2620insCG	НЕИЗВЕСТНА
g.?_?del	c.195-?_547+?del	НЕИЗВЕСТНА (del Exon2_3?)
g.?_?dup	c.?_?dup	НЕИЗВЕСТНА (Exon2_4dup?)
g.2934_6378del	c.194+1561_370-891del	НЕИЗВЕСТНА (E66_Y123del; del Exon2?)
g.3396_6012del	c.194+2023_370-1257del	НЕИЗВЕСТНА (E66_Y123del; del Exon2?)
g.3260_6410del	c.194+1887_370-859del	НЕИЗВЕСТНА (E66_Y123del; del Exon2?)
g.2979_6442del	c.194+1606_369+1174del	НЕИЗВЕСТНА (E66_Y123del; del Exon2)
c.210insT	c.210insT	p.E71X
c.214delA	c.214delA	p.M72Wfs*47
c.256delT	c.256delT	p.Y88Mfs*42
g.5052_5079del28	g.5052_5079del28	НЕИЗВЕСТНА
g.5106_5919delins231	c.207_369+651del814ins231	НЕИЗВЕСТНА (del Exon2?)
c.259_276del	c.259_276del	p.87_92del
c.267_268dupCT	c.267_268dupCT	p.C90Sfs*31
c.270delC	c.270delC	p.C90X
c.281_286delinsT	c.281_286delinsT	p.C94Ffs*26
c.290delC	c.290delC	p.A97Vfs*22
c.297_298del	c.297_298del	p.Q99fs*22
c.297_300delAAGA	c.297_300delAAGA	p.Q99fs*19
c.305delC	c.305delC	p.S102X
c.317_327del	c.317_327del	p.S102fs*16
c.323_324insCAGA	c.323_324insCAGA	p.D109Rfs*14
c.336del18	c.336del18	p.I13del6aa
c.354_368del	c.354_368del	p.Q119_Y123del
c.358del6	c.358del6	p.L120del2aa/L120H
c.363delT	c.363delT	p.A121fs*8
g.5271_9366del4096insT	c.369+3_639+954del3129insT	НЕИЗВЕСТНА (del Exon3 и 4?)
g.6009_9741del	c.369+741_640-390del	НЕИЗВЕСТНА (del Exon3 и 4?)
g.6547_9783del	c.369+1279_640-348del	НЕИЗВЕСТНА (del Exon3 и 4?)

Таблица 3: Мутации, които не са чувствителни към Galafold (мигаластат)

Нуклеотидна промяна	Нуклеотидна промяна	Промяна в секвенцията на протеина
g.6736_11545del	c.370-533_c.1290+277del	НЕИЗВЕСТНА (del Exon3_7?)
g.7086_7487del	c.370-183_547+41del	НЕИЗВЕСТНА (del Exon3?)
g.>5.5kdel to 3UTR	c.?_?del	НЕИЗВЕСТНА (delExon3_3'UTR?)
c.[374A>T;383G>A]	c.A374T/G383A	H125L/G128E
c.402delT	c.402delT	p.Y134X
c.409delG	c.409delG	p.V137Lfs*27
c.413dupG	c.413dupG	p.G138fs*2
c.421delA	c.421delA	p.T141Pfs*23
c.426dupC	c.426dupC	p.A143Rfs*13
c.452delA	c.452delA	p.Y151Sfs*13
c.457_459del	c.457_459del	p.153delD
c.477delT	c.477delT	p.F159Lfs*5
c.486_498del	c.486_498del	p.W162Cfs*1
c.512delG	c.512delG	p.G171Vfs*19
c.516insGAC	c.516insGAC	p.152insD
c.520delT	c.520delT	p.C174Vfs*17
c.560delT	c.560delT	p.M187Sfs*3
c.568delG	c.568delG	p.A190Pfs*1
c.590delG	c.590delG	p.S197Tfs*42
c.[604T>C;644A>G]	c.T604C/A644G	p.C202R/N215S
c.606delT	c.606delT	p.C202Wfs*37
c.613_621del	c.613_621del	p.205_207del
c.614delC	c.614delC	p.P205Lfs*34
c.618_619del	c.618_619del	p.L206fs*24
c.621dupT	c.621dupT	p.M208Yfs*24
g.?_?del	c.?_?del	НЕИЗВЕСТНА (del Exon5_7?)
g.[10237_11932del; 11933_12083inv; 12084_12097del]	g.[10237_11932del; 11933_12083inv; 12084_12097del]	НЕИЗВЕСТНА
c.646dupT	c.646dupT	p.Y216Lfs*15
c.646delT	c.646delT	p.Y216Ifs*23
c.650_663dup14	c.650_663dup14	p.Q221fs*23
c.672_673ins37	c.672_673ins37	p.H225Tfs*18
c.674_732del	c.674_732del	p.H225Lfs*5
c.678delG	c.678delG	p.A230Lfs*9
c.700_702del	c.700_702del	p.D234del
c.715_717del	c.715_717del	p.delI239
c.716dupT	c.716dupT	p.I239fs*10
c.718_719del	c.718_719del	p.K240Efs*8
c.719dupA	c.719dupA	p.K240fs*9
c.722delG	c.722delG	p.S241Ifs*27
c.723dupT	c.723dupT	p.I242Yfs*8
c.736_739delinsCAA	c.736_739delinsCAA	p.T246Qfs*21
c.732delC	c.732delC	p.D244fs*24
c.741ins9	c.741ins9	p.247ins3
c.744delT	c.744delT	p.F248Lfs*20
c.744_745del	c.744_745del	p.F248Lfs*6



Таблица 3: Мутации, които не са чувствителни към Galafold (мигаластат)

Нуклеотидна промяна	Нуклеотидна промяна	Промяна в секвенцията на протеина
c.746_747del	c.746_747del	p.N249Tfs*5
c.756delA	c.756delA	p.I253Vfs*14
c.759delT	c.759delT	p.I253Mfs*15
c.760dupG	c.760dupG	p.V254Gfs*1
c.761_762del	c.761_762del	p.V254Gfs*9
c.774_775del	c.774_775del	p.G258fx*5
c.777delA	c.777delA	p.P259fs*9
c.782dupG	c.782dupG	p.G261fs*3
c.802-2_802-3delCA	c.802-2_802-3delCA	НЕИЗВЕСТНА
c.803_806delTAGT	c.803_806delTAGT	p.L268X
c.807delG	c.807delG	p.V269fs*12
c.833dupA	c.833dupA	p.N278Kfs*20
c.833delA	c.833delA	p.N278Ifs*3
c.833_845del	c.833_845del	p.W277fs*34
c.838_849del	c.838_849del	p.Q280_283del
c.841_844delGTAA	c.841_844delGTAA	p.Q280fs*34
c.842_844del	c.842_844del	p.V281A delT282
c.848_851delAGAT	c.848_851delAGAT	Q283Rfs*33
c.858_863delinsTTGG	c.858_863delinsTTGG	p.W287fs*9
c.863delC	c.863delC	p.A288Vfs*29
c.881delT	c.881delT	p.L294Yfs*22
c.891dupT	c.891dupT	p.N298X
c.892_893insT	c.892_893insT	p.N298Ifs*1
c.893_894insG	c.893_894insG	p.N298Kfs*1
c.902dupG	c.902dupG	p.R301fs*13
c.909_918del	c.909_918del	p.I303Mfx*10
c.914delC	c.914delC	p.P305Lfs*11
c.931delC	c.931delC	p.L311Ffs*5
c.941_961del	c.941_961del	p.D315_Q321del
c.946delG	c.946delG	p.V316X
c.946_954dup	c.946_954dup	p.V316_A318dup
c.950_954dupTTGCC	c.950_954dupTTGCC	p.A318fs*31
c.972delG	c.972delG	p.G325Afs*21
c.974dupG	c.974dupG	p.G325fs*7
c.986delA	c.986delA	p.Y329Sfs*18
c.988delC	c.988delC	p.Q330Sfs*17
c.946_966del	c.946_966del	p.V316_D322del
c.994delA	c.994delA	p.R332Dfs*15
c.994dupA	c.994dupA	p.R332Kfs*5
c.996_999del	c.996_999del	p.R332fs*14
c.997dupC	c.997dupC	p.Q333Pfs*5
c.1011_1029del	c.1011_1029del	p.F337fs*4
c.1017_1020delins24	c.1017_1020delins24	p.V339fs*7
c.1017_1027del	c.1017_1027del	p.V339fs*5
c.1021delG	c.1021delG	p.E341Nfs*6
c.1025delG	c.1025delG	p.R342Hfs*5
c.1028delC	c.1028delC	p.343Lfs*3
c.1029_1030delTC	c.1029_1030delTC	p.P343fs*29
c.1030_1031insT	c.1030_1031insT	p.L344fs*30
c.1033_1034del	c.1033_1034del	p.S345Rfs*28

Таблица 3: Мутации, които не са чувствителни към Galafold (мигаластат)

Нуклеотидна промяна	Нуклеотидна промяна	Промяна в секвенцията на протеина
c.1037delG	c.1037delG	p.G346Afs*1
c.1040dupT	c.1040dupT	p.L347Ffs*27
c.1041dupA	c.1041dupA	p.L347fs*27
c.1042dupG	c.1042dupG	p.A348Gfs*26
c.1043_1044insG	c.1043_1044insG	p.A348fs*26
c.1049delC	c.1049delC	p.A350Vfs*1
c.1055_1056delCT	c.1055_1056delCT	p.A352Dfs*20
c.1055_1057dup	c.1055_1057dup	p.353insT
c.1057_1058del	c.1057_1058del	p.M353Dfs*20
c.1072_1074del	c.1072_1074del	p.358delE
c.1074_1075del	c.1074_1075del	p.E358Dfs*15
c.1077delT	c.1077delT	p.I359Mfs*31
c.1081_1100del	c.1081_1100del	p.G360fs*7
c.1086_1098del	c.1086_1098del	p.P362fs*24
c.1088delG	c.1088delG	p.R363Pfs*27
c.1091_1092del	c.1091_1092del	p.S364Lfs*9
c.1093dupT	c.1093dupT	p.Y365Lfs*9
c.1095delT	c.1095delT	p.Y365X
c.1096_1100del	c.1096_1100del	p.Y365fs*7
c.1102delG	c.1102delG	p.A368Qfs*21
c.1102delGinsTTATAC	c.1102delGinsTTATAC	p.A368delinsFYfs*23
c.1114_1115insTCCC	c.1114_1115insTCCC	p.G373Pfs*1
c.1122_1125del	c.1122_1125del	p.K374fs*15
c.1123_1175del	c.1123_1175del	p.G375_R392del
c.1139delC	c.1139delC	p.380Lfs*10
c.1145_1149del	c.1145_1149del	p.C382Yfs*14
c.1146_1148del	c.1146_1148del	p.383delF
c.1151_1152delinsAT	c.1151_1152delinsAT	p.I384N
c.1156_1157del	c.1156_1157del	p.Q386Afs*10
c.1167dupT	c.1167dupT	p.P389fs*9
c.1168insT	c.1168insT	p.V390fs*9
c.1176_1179del	c.1176_1179del	p.R392Sfs*1
c.1177_1178del	c.1177_1178del	p.K393Afs*4
c.1181_1192del	c.1181_1192del	p.L394_E398delinsQ
c.1187dupT	c.1187dupT	p.F396fs*2
c.1187delT	c.1187delT	p.F396Sfs*7
c.1188delC	c.1188delC	p.F396fs*7
c.1193_1196delAATG	c.1193_1196delAATG	p.E398Gfs*3
c.1201dupT	c.1201dupT	p.S401Ffs*49
c.1202dupC	c.1202dupC	p.R402Kfs*48
c.1208delT	c.1208delT	p.L403X
c.1208ins21	c.1208ins21	НЕИЗВЕСТНА
c.1209_1211del	c.1209_1211del	p.404delR
c.1223delA	c.1223delA	p.N408Ifs*9
c.1235_1236del	c.1235_1236del	p.T412Sfs*37
c.1277_1278del	c.1277_1278del	p.K426Rfs*23
c.1281_1282insCTTA	c.1281_1282insCTTA	p.L429Ifs*21
c.1284_1287del	c.1284_1287del	p.L428Ffs*23
IVS1+2T>C	c.194+2T>C	НЕИЗВЕСТНА

Таблица 3: Мутации, които не са чувствителни към Galafold (мигаластат)

Нуклеотидна промяна	Нуклеотидна промяна	Промяна в секвенцията на протеина
IVS1+39delAT	c.194+39delAT	НЕИЗВЕСТНА
IVS1-1G>A	c.195-1G>A	НЕИЗВЕСТНА
IVS1-1G>T	c.195-1G>T	НЕИЗВЕСТНА
IVS1-2A>G	c.195-2A>G	НЕИЗВЕСТНА
IVS1-2A>G;IVS1-49T>C	c.[195-2A>G;195-49T>C]	НЕИЗВЕСТНА
IVS2+1G>A	c.369+1G>A	НЕИЗВЕСТНА
IVS2+1G>T	c.369+1G>T	НЕИЗВЕСТНА
IVS2+2T>G	c.369+2T>G	НЕИЗВЕСТНА
IVS2-2A>G	c.370-2A>G	НЕИЗВЕСТНА
IVS3+1G>A	c.547+1G>A	НЕИЗВЕСТНА
IVS3+1G>C	c.547+1G>C	НЕИЗВЕСТНА
IVS3-162A>T	c.548-162A>T	НЕИЗВЕСТНА
IVS3-2A>G	c.548-2A>G	НЕИЗВЕСТНА
IVS3-1G>A	c.548-1G>A	НЕИЗВЕСТНА
IVS3-1G>C	c.548-1G>C	НЕИЗВЕСТНА
IVS3-1G>T	c.548-1G>T	НЕИЗВЕСТНА
IVS4+1G>A	c.639+1G>A	НЕИЗВЕСТНА
IVS4+1G>C	c.639+1G>C	НЕИЗВЕСТНА
IVS4+4A>T	c.639+4A>T	НЕИЗВЕСТНА
IVS4+861C>T	c.639+861C>T	НЕИЗВЕСТНА
IVS4+919G>A	c.639+919G>A	НЕИЗВЕСТНА
IVS4-859C>T	c.640-859C>T	НЕИЗВЕСТНА
IVS4-11T>A	c.640-11T>A	НЕИЗВЕСТНА
IVS4-3C>G	c.640-3C>G	НЕИЗВЕСТНА
IVS4-2A>T	c.640-2A>T	НЕИЗВЕСТНА
IVS4-1G>A	c.640-1G>A	НЕИЗВЕСТНА
IVS4-1G>T	c.640-1G>T	НЕИЗВЕСТНА
IVS5+2T>C	c.801+2T>C	НЕИЗВЕСТНА
IVS5+3A>G	c.801+3A>G	НЕИЗВЕСТНА
IVS5+3A>T	c.801+3A>T	НЕИЗВЕСТНА
IVS5+4A>G	c.801+4A>G	НЕИЗВЕСТНА
IVS5-2A>G	c.802-2A>G	НЕИЗВЕСТНА
IVS6+1G>T	c.999+1G>T	НЕИЗВЕСТНА
IVS6+2T>C	c.999+2T>C	НЕИЗВЕСТНА
IVS6-2A>G	c.1000-2A>G	НЕИЗВЕСТНА
IVS6-2A>T	c.1000-2A>T	НЕИЗВЕСТНА
IVS6-1G>A	c.1000-1G>A	НЕИЗВЕСТНА
IVS6-1G>C	c.1000-1G>C	НЕИЗВЕСТНА
IVS6-10G>A;IVS6-22C>T	c.[1000-10G>A;1000-22C>T]	НЕИЗВЕСТНА

NP GAL 0719

Не всички мутации са изследвани.

#### Фармакодинамични ефекти

Лечението с Galafold във фармакодинамични изпитвания фаза 2, като цяло води до повишение на ендогенната активност  $\alpha$ -Gal A в белите кръвни клетки, както и в кожата и бъбреците на по-голямата част от пациентите. При пациентите с чувствителни мутации, нивата на GL-3 имат склонност към понижение в урината и в интерстициалните капиляри на бъбрека.

## Клинична ефикасност и безопасност

Клиничната ефикасност и безопасност на Galafold са оценени в две пилотни изпитвания фаза 3 и две открити разширени изпитвания (OLE). Всички пациенти са получавали препоръчителната доза Galafold 123 mg през ден.

Първото изпитване фаза 3 (ATTRACT) е рандомизирано, открито изпитване с активен компаратор, което оценява ефикасността и безопасността на Galafold в сравнение с ензимозаместителна терапия (ERT) (агалсидаза бета, агалсидаза алфа) при 52 пациенти мъже и жени с болест на Fabry, с провеждана ERT преди включването в изпитването и които имат чувствителни мутации (изпитване при пациенти с провеждана преди това ERT). Проучването е структурирано в два периода. През първия период (18 месеца) пациентите, провеждали преди това лечение с ERT са рандомизирани за преминаване от ERT към Galafold или продължаване на лечението с ERT. Вторият период е незадължително 12-месечно открито продължение, при което всички участници получават Galafold.

Второто изпитване фаза 3 (FACETS) е 6-месечно, рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано изпитване (през месец 6) с 18-месечен открит период за оценяване на ефикасността и безопасността на Galafold при 50 пациенти от мъжки и женски пол с болест на Fabry, при които преди това не е провеждана ERT или които са били на ERT и са прекъснали за поне 6 месеца, и имат чувствителни мутации (изпитване при пациенти без провеждана преди това ERT).

Първото изпитване OLE (AT1001-041) включва пациенти от проучвания Фаза 2 и Фаза 3 и е завършило. Средната продължителност на експозиция на разрешената за употреба доза Galafold 123 mg QOD при пациенти, завършили проучването AT1001-041, е 3,57 ( $\pm$ 1,23) години (n=85). Максималната експозиция е 5,6 години.

Второто изпитване OLE (AT1001-042) включва пациенти, които са преминали от OLE проучване AT1001-041 и директно от проучването ATTRACT Фаза 3, и продължава в момента.

### *Бъбречна функция*

В изпитването при пациенти с провеждана преди това ERT, бъбречната функция остава стабилна до 18 месеца на лечение с Galafold. Средната годишна промяна в  $eGFR_{CKD-EPI}$  е  $-0,40 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  (95% ДИ:  $-2,272, 1,478$ ; n=34) в групата на Galafold в сравнение с  $-1,03 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  (95% ДИ:  $-3,636, 1,575$ ; n=18) в групата на ERT. Средната годишна промяна спрямо изходното ниво на  $eGFR_{CKD-EPI}$  при пациенти, лекувани 30 месеца с Galafold, е  $-1,72 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  (95% ДИ:  $-2,653, -0,782$ ; n=31).

В изпитването при пациенти без провеждана преди това ERT и в откритото продължение, бъбречната функция остава стабилна за до 5 години на лечение с Galafold. След средно 3,4 години лечение, средната годишна промяна в  $eGFR_{CKD-EPI}$  е  $-0,74 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  (95% ДИ:  $-1,89, 0,40$ ; n=41). Не са наблюдавани клинично значими разлики по време на първоначалния 6-месечен плацебо-контролиран период.

### *Индекс на масата на лява камера (LVMI)*

В изпитването с пациенти, които са с провеждана преди това ERT, след 18 месеца лечение с Galafold има статистически значимо понижаване в LVMI ( $p < 0,05$ ). Стойностите на изходното ниво са  $95,3 \text{ g/m}^2$  в рамото на Galafold и  $92,9 \text{ g/m}^2$  в рамото на ERT, а средната промяна спрямо изходното ниво в LVMI на месец 18 е  $-6,6$  (95% ДИ:  $-11,0, -2,1$ ; n=31) за Galafold и  $-2,0$  (95% ДИ:  $-11,0, 7,0$ ; n=13) за ERT. Промяната в LVMI ( $\text{g/m}^2$ ) до месец 18 спрямо изходните нива при пациенти с хипертрофия на лява камера (жени с изходен LVMI  $> 95 \text{ g/m}^2$  и мъже с изходен LVMI  $> 115 \text{ g/m}^2$ ) е  $-8,4$  (95% ДИ:  $-15,7, 2,6$ ; n=13) за мигаластат и  $4,5$  (95% ДИ:  $-10,7, 18,4$ ; n=5) за ERT. След 30 месеца лечение с Galafold, средната промяна спрямо изходното ниво на LVMI е  $-3,8$  (95% ДИ:  $-8,9, 1,3$ ; n=28), а средната промяна спрямо изходното ниво на LVMI

при пациенти с левокамерна хипертрофия на изходното ниво е -10,0 (95% ДИ: -16,6, -3,3; n=10).

В изпитването за пациенти, които са без провеждана преди това ERT, Galafold води до статистически значимо понижение в LVMi ( $p < 0,05$ ); средната промяна в LVMi спрямо изходната стойност към месец 18 до 24 е -7,7 (95% ДИ: -15,4, -0,01; n=27). След проследяване в OLE, средната промяна в LVMi спрямо изходната стойност към месец 36 е -8,3 (95% ДИ: -17,1, 0,4; n=25) и към месец 48 е -9,1 (95% ДИ: -20,3, 2,0; n=18). Средната промяна спрямо изходната стойност в LVMi към месец 18 до 24 при пациентите с изходна левокамерна хипертрофия (жени с изходен LVMi  $> 95 \text{ g/m}^2$  или мъже с изходен LVMi  $> 115 \text{ g/m}^2$ ) е -18,6 (95% ДИ: -38,2, 1,0; n=8). След проследяване в OLE, средната промяна в LVMi спрямо изходната стойност, при пациентите с левокамерна хипертрофия на изходно ниво, към месец 36 е -30,0 (95% ДИ: -57,9, -2,2; n=4), а към месец 48 е -33,1 (ДИ: -60,9, -5,4; n=4). Не са наблюдавани клинично значими разлики в LVMi по време на първоначалния 6-месечен плацебо-контролиран период.

#### *Субстрат на заболяването*

В изпитването за пациенти, които са с провеждана пред това ERT, нивата на лизо-Gb<sub>3</sub> в плазмата леко се повишават, но остават ниски при пациенти с чувствителни мутации, които са лекувани с Galafold 30 месеца по време на проучването. Плазмените нива на luso-Gb<sub>3</sub> също остават ниски при пациенти на ERT за до 18 месеца.

В изпитването за пациенти, които са без провеждана преди това ERT, Galafold демонстрира статистически значими понижения в плазмените концентрации на лизо-Gb<sub>3</sub> и на GL-3 включения в интерстициалните бъбречни капиляри при пациенти с чувствителни мутации. Пациентите, рандомизирани на Galafold в стадии 1, демонстрират статистически значимо по-голямо понижение ( $\pm$ SEM) в средното отлагане на GL-3 в интерстициалните капиляри ( $-0,25 \pm 0,10$ ; -39%) на месец 6 в сравнение с плацебо ( $+0,07 \pm 0,13$ ; +14%) ( $p=0,008$ ). Пациентите, рандомизирани на плацебо в стадий 1 и превключени на Galafold на месец 6 (стадий 2), също демонстрират статистически значими понижения в GL-3 включенията в интерстициалните капиляри на месец 12 ( $-0,33 \pm 0,15$ ; -58%) ( $p=0,014$ ). Наблюдавани са качествени понижения в нивата на GL-3 в множество типове бъбречни клетки: подоцити, мезангиални клетки и гломерулни ендотелни клетки, съответно за 12 месеца лечение с Galafold.

#### *Цялостни клинични резултати*

В изпитването с пациенти, които са с провеждана пред това ERT, при анализ на цялостния клиничен резултат, съставен от бъбречни, сърдечни и мозъчносъдови събития или смърт, се установява, че честотата на събитията, наблюдавани в групата на лечение с Galafold, е 29% в сравнение с 44% в групата на ERT за 18 месеца. Честотата на събитията при пациенти, лекувани с Galafold в продължение на 30 месеца (32%), е сходна с тази за периода на 18-месечно лечение.

#### *Резултат, съобщаван от пациента — скала за оценка на гастроинтестиналните симптоми*

В изпитването за пациенти, които са без провеждана преди това ERT, анализите на скалата за оценка на гастроинтестиналните симптоми показват, че лечението с Galafold е свързано със статистически значими подобрения ( $p < 0,05$ ) спрямо плацебо от изходно ниво до месец 6 в раздел „диария“ и в раздел „рефлукс“, при пациентите със симптоми на изходно ниво. По време на откритото продължение са наблюдавани статистически значими подобрения ( $p < 0,05$ ) спрямо изходната стойност в раздел „диария“ и „лошо храносмилане“ и тенденция към подобрение в раздел „запек“.

#### Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Galafold в една или повече подгрупи на педиатричната популация при лечението на болест на Fabry (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Абсорбция

Абсолютната бионаличност (AUC) при единична перорална доза от 150 mg мигаластат хидрохлорид или единична 2-часова 150 mg интравенозна инфузия е приблизително 75%. След единична перорална доза от 150 mg разтвор на мигаластат хидрохлорид времето до пикова плазмена концентрация е приблизително 3 часа. Експозицията на мигаластат в плазмата ( $AUC_{0-\infty}$ ) и  $C_{max}$  демонстрират пропорционални на дозата повишения при перорални дози мигаластат хидрохлорид от 50 mg до 1 250 mg.

Мигаластат, приложен с храна с високо съдържание на мазнини или 1 час преди прием на храна с високо съдържание на мазнини или лека закуска, или 1 час след лека закуска, води до значително понижение от 37% до 42% в средната обща експозиция на мигаластат ( $AUC_{0-\infty}$ ) и понижение от 15% до 40% в средната пикова експозиция на мигаластат ( $C_{max}$ ) в сравнение със състояние на гладно. Вижте точка 4.2.

### Разпределение

При здравни доброволци, обемът на разпределение на мигаластат ( $V_z/F$ ) след повишаващи се еднократни перорални дози (25-675 mg мигаластат HCl) варира от 77 до 133 l, което показва, че той се разпределя добре в тъканите и е по-голям от общия обем на вода в организма (42 литра). Не се отчита свързване с плазмените протеини след приложение на [ $^{14}C$ ]-мигаластат хидрохлорид в концентрация в диапазон между 1 и 100  $\mu M$ .

### Биотрансформация

На базата на *in vivo* данни, мигаластат е субстрат на UGT, което е второстепенен път на елиминиране. Мигаластат не е субстрат на P-гликопротеина (P-gP) *in vitro* и се счита за малко вероятно мигаластат да е обект на лекарствени взаимодействия с цитохром P450s. Фармакокинетично изпитване при здрави доброволци мъже с 150 mg [ $^{14}C$ ]-мигаластат HCl показва, че 99% от изотопно маркираната доза, открита в плазмата, се състои от непроменен мигаластат (77%) и 3 дехидрогенирани О-глюкоронид конюгирани метаболити М1 до М3 (13%). Приблизително 9% от общата радиоактивност е с неопределен произход.

### Елиминиране

Едно фармакокинетично изпитване при здрави доброволци от мъжки пол със 150 mg [ $^{14}C$ ]-мигаластат хидрохлорид показва, че приблизително 77% от изотопно маркираната доза, попада в урината, като 55% се отделя като непроменен мигаластат и 4% като комбинирани метаболити М1, М2 и М3. Приблизително 5% от общата радиоактивност на пробата са неопределени компоненти. Приблизително 20% от общата изотопно маркирана доза се екскретира в изпражненията, като непромененият мигаластат е единственият измерен компонент.

След повишаващи се еднократни перорални дози (25-675 mg мигаластат хидрохлорид) не са установени тенденции за клирънса (CL/F). При доза от 150 mg CL/F е приблизително 11 до 14 l/h. След приложение на същите дози, средният елиминационен полуживот ( $t_{1/2}$ ) варира от приблизително 3 до 5 часа.

### Специални популации

#### Пациенти с бъбречно увреждане

Galafold не е изпитван при пациенти с болест на Fabry, които имат GFR под 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. В едно изпитване с единична доза с Galafold при пациенти, които не са с болест на Fabry, с

различна степен на бъбречна недостатъчност, експозицията нараства 4,3-пъти при пациент с тежко бъбречно увреждане (GFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

#### Пациенти с чернодробно увреждане

Не са проведени изпитвания при пациенти с нарушена чернодробна функция. От пътищата на метаболизъм и екскреция не се очаква понижената чернодробна функция да повлияе фармакокинетиката на мигаластат.

#### Старческа възраст (>65 години)

Клиничните изпитвания на Galafold включват малък брой пациенти на възраст 65 и повече години. Ефектът на възрастта е оценен в популяционен фармакокинетичен анализ на плазмения клирънс на мигаластат в изпитваната популация пациенти, които са без провеждана преди това ERT. Разликата в клирънса между пациентите с болест на Fabry  $\geq$  65 години и тези <65 години е 20%, което не се счита за клинично значимо.

#### Пол

Няма значима разлика във фармакокинетичните характеристики на мигаластат между жените и мъжете както при здрави доброволци, така и при пациенти с болест на Fabry.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Неклиничните изпитвания не предполагат конкретен риск за хората на базата на изпитвания с единична доза и при многократно прилагане с изключение на преходно и напълно обратимо безплодие при мъжки плъхове, свързано с третиране с мигаластат. Безплодието, свързано с третиране с мигаластат, се съобщава при клинично значими експозиции. Наблюдавана е пълна обратимост 4 седмици след прекратяване на приложението. Сходни находки са наблюдавани предклинично след третиране с други иминозахариди. В изпитване за ембриофетална токсичност при зайци, находките включват ембриофетална смърт, понижение в средното тегло на плода, забавена осификация и леко повишена честота на малки костни аномалии, наблюдавани само при дози, свързани с токсичност за майката.

В изпитване за канцерогенност при плъхове за 104 седмици има повишена честота на аденоми на панкреасните островни клетки при мъжките, при дозово ниво, 19- пъти по-високо от експозицията (AUC) при клинично ефикасна доза. Това е чест спонтанен тумор при мъжки плъхове, хранени *ad libitum*. При отсъствието на сходни находки при женските, липса на находки в батерия тестове за генотоксичност или в изпитването за канцерогенност при Tg.rasH2 мишки и липса на пренеопластични панкреатични находки при гризачи и маймуни, това наблюдение при мъжки плъхове не се счита за свързано с третирането и значението му при хора не е известно.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### Капсулно съдържимо

Прежелатинизирано нишесте (царевично)  
Магнезиев стеарат

#### Състав на капсулата

Желатин  
Титанов диоксид (E171)  
Индигодин (E132)

Печатно мастило

Шеллак

Черен железен оксид

Калиев хидроксид

## **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

## **6.3 Срок на годност**

4 години

## **6.4 Специални условия на съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

## **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Блистер от PVC/PCTFE/PVC/Al.

Опаковка по 14 капсули.

## **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Amicus Therapeutics UK Ltd

Phoenix House,

Oxford Road,

Tatling End,

Gerrards Cross,

Buckinghamshire

SL9 7AP

Обединено кралство

тел: +44 1753 888 567

факс: +44 1753 437 192

имейл: [info@amicusrx.co.uk](mailto:info@amicusrx.co.uk)

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/15/1082/001

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

26 май 2016 г.



## 10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

ДД месец ГГГГ г.

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

## **A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

Almac Pharma Services Limited  
Seagoe Industrial Estate  
Portadown, Craigavon  
BT63 5UA  
Обединено кралство

## **Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

## **В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Изискванията за подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба трябва да подаде първия периодичен актуализиран доклад за безопасност за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

## **Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

- **План за управление на риска (ПУР)**

ПРУ трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР. Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

## **A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Galafold 123 mg твърди капсули  
мигаластат

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка капсула съдържа мигаластат хидрохлорид, еквивалентен на 123 mg мигаластат.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

14 твърди капсули

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Не се хранете поне 2 часа преди и 2 часа след прием на Вашето лекарство, за да се постигне период от минимум 4 часа на гладно. Приемайте по едно и също време всеки ден.

Глътнете капсулата цяла. Не режете, не чупете и не дъвчете капсулата.

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

Приемайте капсулата Galafold през ден и пробивайте перфорирания кръг на фолиото на блистера в дните, в които не приемате Galafold.

Инструкции за отваряне

1. НАТИСНЕТЕ и задръжте езичето, което се намира вляво.
2. ИЗДЪРПАЙТЕ картата надясно.
3. ИЗБУТАЙТЕ капсулата през фолиото.
4. ВЪРНЕТЕ картата обратно в картонената опаковка.

За достъп до листовката, сканирайте кода по-долу.



+ [www.galafoldsmpc.co.uk](http://www.galafoldsmpc.co.uk)

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Amicus Therapeutics UK Ltd  
Phoenix House,  
Oxford Road,  
Tatling End,  
Gerrards Cross,  
Buckinghamshire  
SL9 7AP  
Обединено кралство

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/15/1082/001

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

galafold 123 mg твърди капсули



**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МЕЖДИННАТА ОПАКОВКА  
БЛИСТЕР-КАРТА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Galafold 123 mg твърди капсули  
мигаластат

**2. ИМЕ И НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Amicus Therapeutics UK, Ltd

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**5. ДРУГО**

За повече информация вижте листовката.

Пробийте перфорираните кръгове в дните, в които не вземате Galafold.

Galafold трябва да се приема през ден.

Дата на започване:

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МЕЖДИННАТА ОПАКОВКА  
ФОЛИО НА БЛИСТЕРА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

**2. ИМЕ И НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**5. ДРУГО**

## **Б. ЛИСТОВКА**

## Листовка: информация за пациента

### Galafold 123 mg твърди капсули Мигаластат (Migalastat)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос, като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Вижте точка 4.

#### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Galafold и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Galafold
3. Как да приемате Galafold
4. Възможни нежелани лекарствени реакции
5. Как да съхранявате Galafold
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява Galafold и за какво се използва

Galafold съдържа активното вещество мигаластат.

Това лекарство се използва за продължително лечение на болест на Fabry при възрастни и юноши на възраст 16 години и по-големи, които имат определени генетични мутации (промени).

Болестта на Fabry се причинява от липса или дефект на ензим, наречен алфа-галактозидаза А ( $\alpha$ -Gal A). В зависимост от вида на мутацията (промяната) в гена, който произвежда  $\alpha$ -Gal A, ензимът не действа правилно или напълно липсва. Този ензимен дефект води до болестни отлагания на мастно вещество, известно като глоботриаосилцерамид (GL-3), в бъбреците, сърцето и други органи, което води до симптомите на болестта на Fabry.

Това лекарство действа като стабилизира ензима, който организъмът Ви произвежда естествено, така че той да функционира по-добре за понижаване на количеството на GL-3, което се е натрупало във клетките и тъканите.

#### 2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Galafold

##### Не приемайте Galafold:

- ако сте алергични към мигаластат или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

### **Предупреждения и предпазни мерки**

Консултирайте се с Вашия лекар преди да вземете Galafold, ако в момента приемате ензимозаместителна терапия.

Не трябва да приемате Galafold, ако приемате също ензимозаместителна терапия.

Вашият лекар ще наблюдава състоянието Ви и това дали лекарството действа, на всеки 6 месеца, докато вземате Galafold. Ако състоянието Ви се влоши, Вашият лекар може да Ви направи допълнителни прегледи или да прекрати лечението Ви с Galafold.

### **Деца и юноши**

Това лекарство не е изпитвано при деца и юноши под 16 години; следователно безопасността и ефикасността в тази възрастова група не са установени.

### **Други лекарства и Galafold**

Консултирайте се с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако приемате, наскоро сте приемали или може да приемате други лекарства, тъй като определени други лекарства могат да повишат или понижат количеството на Galafold в организма Ви.

### **Бременност, кърмене и фертилитет**

#### *Бременност*

Има много ограничен опит с употребата на това лекарство при бременни жени. Ако сте бременна, смятате че може да сте бременна или планирате да имате дете, не приемайте това лекарство, докато не сте се консултирали с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Докато приемате Galafold трябва да използвате ефективна контрацепция.

#### *Кърмене*

Ако кърмите, не приемайте това лекарство, преди да разговаряте с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Все още не е известно дали това лекарство преминава в кърмата. Вашият лекар ще прецени дали трябва да спрете да кърмите или временно да спрете лекарството ви.

#### *Фертилитет при мъже*

Все още не е известно дали това лекарство повлиява фертилитета при мъже. Ефектите на Galafold върху фертилитета при хора не са проучени.

#### *Фертилитет при жени*

Все още не е известно дали това лекарство повлиява фертилитета при жени.

Ако планирате да имате бебе, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра за съвет.

### **Шофиране и работа с машини**

Малко вероятно е това лекарство да повлияе върху способността Ви да шофирате и да работите с машини.

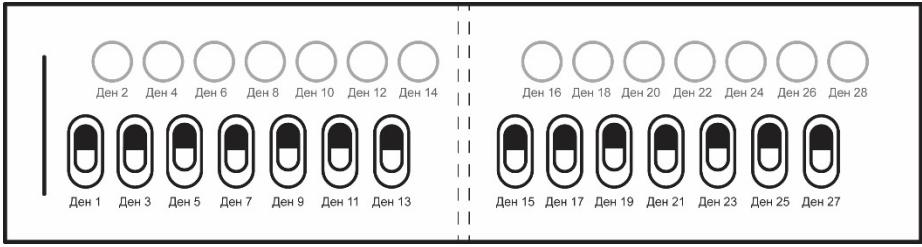

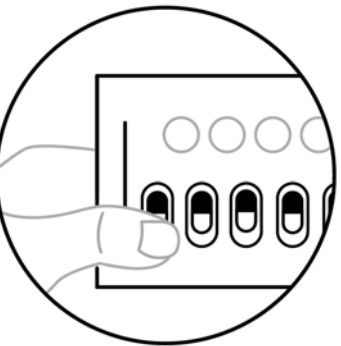
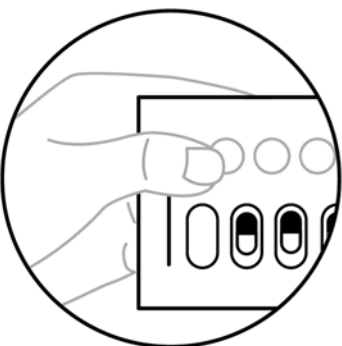
## **3. Как да приемате Galafold**

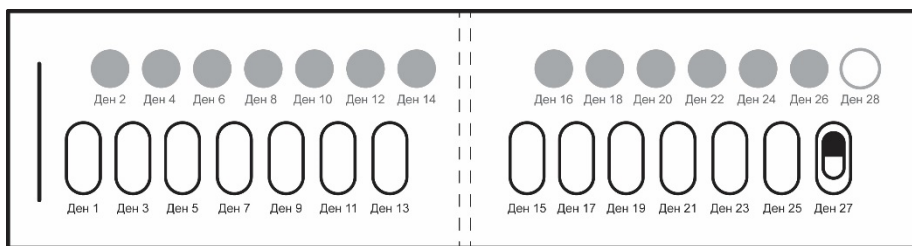
Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар, фармацевт или медицинска сестра. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

Приемайте по една капсула през ден по едно и също време на деня. Не приемайте Galafold в два последователни дни.

Не се хранете поне 2 часа преди и 2 часа след прием на Вашето лекарство. Този минимален период от 4 часа на гладно около приема на Вашето лекарство е необходим, за да се позволи неговото пълно усвояване. През този период може да се консумират бистри течности, включително газирани напитки.

Глътнете капсулата цяла. Не режете, не чупете и не дъвчете капсулата.

	
<p>Една блистер-карта Galafold = 14 твърди капсули = 28 дни терапия</p>	
	<p>На първия ден от вземането на това лекарство от нова блистер-карта, запишете датата на блистер лентата.</p>
	<p>След това избутайте най-лявата капсула, означена с Ден 1.</p>
	<p>На следващия ден пробийте перфорирания бял кръг, означен с Ден 2. Това ще Ви помогне да запомните в кои дни не сте вземали лекарството. Трябва да вземате Galafold веднъж през ден.</p>



След Ден 2 продължете да се движите надясно по блистер лентата. Всеки ден редувайте вземане на капсулата на нечетните дни и пробиване на перфорираните бели кръгове на четните дни до ден 28 включително.

#### **Ако сте приели повече от необходимата доза Galafold**

Ако сте взели повече капсули от необходимото, трябва да спрете да вземате лекарството и да се свържете с Вашия лекар. Може да имате главоболие и да се почувствате замаяни.

#### **Ако сте пропуснали да приемете Galafold**

Ако забравите да вземете капсулата си в обичайното време, но си спомните по-късно, можете да вземете капсулата само ако е в рамките на 12 часа от Вашето обичайно време за прием. Ако са минали повече от 12 часа, трябва да възобновите приема на Galafold в следващия планиран ден и час на прилагане според Вашата схема на прилагане през ден. Не приемайте две капсули, за да компенсирате пропуснатата доза.

#### **Ако сте спрели приема на Galafold**

Не трябва да спирате приема на Galafold, без да говорите с Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на лекарството, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

## **4. Възможни нежелани лекарствени реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

**Много чести:** може да засегнат повече от 1 от 10 души

- Главоболие

**Чести:** (възможно е да засегнат до 1 на 10 души)

- |                                 |   |   |
|---------------------------------|---|---|
| • Палпитации (сърцебиене)       | • Повишени нива на креатин фосфокиназата в кръвните изследвания | • Замаяност                               |
| • Световъртеж (вертиго)         | • Повишаване на теллото   | • Намалено усещане за допир (хипоестезия) |
| • Диария                        | • Мускулни спазми   | • Депресия                                |
| • Гадене                        | • Болка в мускулите (миалгия)                                   | • Белтък в урината (протеинурия)          |
| • Болки в корема                | • Болезнено схващане на врата (тортиколис)                      | • Задух (диспнея)                         |
| • Запек                         | • Мравучкане в крайниците (парестезия)                          | • Кървене от носа (епистаксис)            |
| • Суха уста                     |   | • Обрив                                   |
| • Внезапна нужда от дефекация   |   | • Постоянен сърбеж (пруритус)             |
| • Лошо храносмилане (диспепсия) |   | • Болка                                   |
| • Умора                         |   |   |

## **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## **5. Как да съхранявате Galafold**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и блистера след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

### **Какво съдържа Galafold**

- Активното вещество е мигаластат. Всяка капсула съдържа мигаластат хидрохлорид, еквивалентен на 123 mg мигаластат.
- Другите съставки са:  
Капсулно съдържимо: прежелатинизирано царевично нишесте и магнезиев стеарат  
Състав на капсулата: желатин, титанов диоксид и индиготин  
Печатно мастило: шеллак, черен железен оксид и калиев хидроксид

### **Как изглежда Galafold и какво съдържа опаковката**

Непрозрачни, твърди капсули в синьо и бяло, маркирани с "A1001" с черно мастило, съдържащи бял до светлокафяв прах.

Galafold се предлага в блистер по 14 капсули.

### **Притежател на разрешението за употреба**

Amicus Therapeutics UK Ltd  
Phoenix House,  
Oxford Road,  
Tatling End,  
Gerrards Cross,  
Buckinghamshire  
SL9 7AP  
United Kingdom  
Tel +44 1753 888 567  
Fax +44 1753 437 192  
<[info@amicusrx.co.uk](mailto:info@amicusrx.co.uk)>



**Производител**

Almac Pharma Services Limited  
Seagoe Industrial Estate  
Portadown, Craigavon  
BT63 5UA  
United Kingdom

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба (ако не можете да се свържете по телефона с представител на Amicus, моля, свържете се чрез посочения по-долу имейл адрес):

**België/Belgique/Belgien**

Amicus Therapeutics, UK Ltd  
Tél/Tel: 0800-79245  
Email: MedInfo@amicusrx.com

**Lietuva**

Amicus Therapeutics, UK Ltd  
Tel: 8800-33167  
Email: MedInfo@amicusrx.com

**България**

Amicus Therapeutics, UK Ltd  
Тел.: 00 8001113214  
Email: MedInfo@amicusrx.com

**Luxembourg/Luxemburg**

Amicus Therapeutics, UK Ltd  
Tél/Tel: 8002-7003  
Email: MedInfo@amicusrx.com

**Česká republika**

Amicus Therapeutics, UK Ltd  
Tel: 800-142207  
Email: MedInfo@amicusrx.com

**Magyarország**

Amicus Therapeutics, UK Ltd  
Tel.: 06-800-21202  
Email: MedInfo@amicusrx.com

**Danmark**

Amicus Therapeutics, UK Ltd  
Tlf: 80-253262  
Email: MedInfo@amicusrx.com

**Malta**

Amicus Therapeutics, UK Ltd  
Tel: 80062674  
Email: MedInfo@amicusrx.com

**Deutschland**

Amicus Therapeutics GmbH  
Tel: + 49 89 2488 798 10 & 0800 000 2038  
Email: MedInfo@amicusrx.com

**Nederland**

Amicus Therapeutics BV  
Tel: + 31 20 235 8510 & 0800 0228399  
Email: MedInfo@amicusrx.com

**Eesti**

Amicus Therapeutics, UK Ltd  
Tel: 800-0111911  
Email: MedInfo@amicusrx.com

**Norge**

Amicus Therapeutics, UK Ltd  
Tlf: 800-13837  
Email: MedInfo@amicusrx.com

**Ελλάδα**

Amicus Therapeutics, UK Ltd  
Τηλ: 00800126169  
Email: MedInfo@amicusrx.com

**Österreich**

Amicus Therapeutics, UK Ltd  
Tel: 0800005475  
Email: MedInfo@amicusrx.com

**España**

Amicus Therapeutics S.L.U.  
Tel: + 34 900 941 616  
Email: MedInfo@amicusrx.com

**Polska**

Amicus Therapeutics, UK Ltd  
Tel.: 008001215475  
Email: MedInfo@amicusrx.com

**France**

Amicus Therapeutics SAS  
Tél: + 33 800 906 788  
Email: MedInfo@amicusrx.com

**Portugal**

Amicus Therapeutics, UK Ltd  
Tel: 800812531  
Email: MedInfo@amicusrx.com

**Hrvatska**

Amicus Therapeutics, UK Ltd  
Tel: 0800-222452  
Email: MedInfo@amicusrx.com

**Ireland**

Amicus Therapeutics, UK Ltd  
Tel: 1800936230  
Email: MedInfo@amicusrx.com

**Ísland**

Amicus Therapeutics, UK Ltd  
Sími: 8007634  
Email: MedInfo@amicusrx.com

**Italia**

Amicus Therapeutics S.r.l.  
Tel: 800795572  
Email: MedInfo@amicusrx.com

**Κύπρος**

Amicus Therapeutics, UK Ltd  
Τηλ: 80097595  
Email: MedInfo@amicusrx.com

**Latvija**

Amicus Therapeutics, UK Ltd  
Tel: 80005391  
Email: MedInfo@amicusrx.com

**România**

Amicus Therapeutics, UK Ltd  
Tel: + 0808 03 4288, 877-309-5040  
Email: MedInfo@amicusrx.com

**Slovenija**

Amicus Therapeutics, UK Ltd  
Tel: 0800-81794  
Email: MedInfo@amicusrx.com

**Slovenská republika**

Amicus Therapeutics, UK Ltd  
Tel: 0800-002437  
Email: MedInfo@amicusrx.com

**Suomi/Finland**

Amicus Therapeutics, UK Ltd  
Puh/Tel: 0800917780  
Email: MedInfo@amicusrx.com

**Sverige**

Amicus Therapeutics, UK Ltd  
Tel: 020795493  
Email: MedInfo@amicusrx.com

**Обединено кралство**

Amicus Therapeutics, UK Ltd  
Tel: 08082346864 & +44 175 3888 567  
Email: MedInfo@amicusrx.com

**Дата на последно преразглеждане на листовката****Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>. Посочени са също линкове към други уебсайтове, където може да се намери информация за редки заболявания и лечения.