

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Galafold 123 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Kapsel enthält Migalastathydrochlorid, entsprechend 123 mg Migalastat. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel.

Hartkapsel der Größe 2 (6,4 x 18,0 mm) mit einer opak-blauen Kappe und opak-weißem Unterteil mit schwarzem Aufdruck „A1001“, die ein weißes bis hellbraunes Pulver enthält.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Galafold ist für die Dauerbehandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 16 Jahren und älter mit gesicherter Morbus Fabry-Diagnose (α -Galaktosidase A-Mangel) indiziert, die eine auf die Behandlung ansprechende Mutation aufweisen (siehe Tabellen in Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Galafold sollte von Fachärzten initiiert und überwacht werden, die Erfahrung mit der Diagnose und Behandlung von Morbus Fabry haben. Galafold ist nicht für die gleichzeitige Anwendung mit Enzymersatztherapie (EET) vorgesehen (siehe Abschnitt 4.4).

Dosierung

Das empfohlene Dosierungsschema bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von 16 Jahren und älter ist 123 mg Migalastat (1 Kapsel) einmal an jedem zweiten Tag, jeweils zur gleichen Uhrzeit.

Vergessene Dosis

Galafold sollte nicht an 2 aufeinanderfolgenden Tagen eingenommen werden. Falls eine Dosis ausgelassen wurde, ist vom Patienten die vergessene Dosis Galafold nur dann einzunehmen, wenn seit der normalen Einnahmezeit höchstens 12 Stunden vergangen sind. Sind seit der normalen Einnahmezeit mehr als 12 Stunden vergangen, ist vom Patienten die Einnahme von Galafold am nächsten geplanten Dosierungstag zu der entsprechenden Uhrzeit gemäß dem Dosierungsschema „jeden zweiten Tag“ fortzusetzen.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Galafold bei Kindern im Alter von 0 bis 15 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Besondere Bevölkerungsgruppen

Ältere Patienten

Es sind keine auf dem Alter basierenden Dosisanpassungen erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Niereninsuffizienz

Galafold wird bei Patienten mit Morbus Fabry, die eine geschätzte GFR von weniger als 30 ml/min/1,73 m² aufweisen, nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung von Galafold erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen. Die Galafold-Aufnahme verringert sich durch die Einnahme mit Nahrungsmitteln um ca. 40 %. Daher sind mindestens 2 Stunden vor und 2 Stunden nach der Einnahme von Galafold keine Nahrungsmittel zu sich zu nehmen, was einem Nüchternsein von mindestens 4 Stunden entspricht. In diesem Zeitraum kann der Patient klare Flüssigkeiten einschließlich kohlenstoffhaltiger Getränke zu sich nehmen. Galafold sollte jeden zweiten Tag zur gleichen Uhrzeit eingenommen werden, um einen optimalen Nutzen für den Patienten sicherzustellen.

Die Kapseln sind im Ganzen zu schlucken. Die Kapseln dürfen nicht zerteilt, zerkleinert oder zerkaut werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Es wird empfohlen, bei Patienten, die eine Behandlung mit Galafold begonnen haben oder darauf umgestellt wurden, die Nierenfunktion, echokardiographische Parameter und biochemische Marker (alle 6 Monate) regelmäßig zu überprüfen. Im Falle einer deutlichen klinischen Verschlechterung sollten weitere klinische Untersuchungen oder ein Beenden der Behandlung mit Galafold in Erwägung gezogen werden.

Galafold ist nicht zur Anwendung bei Patienten mit nicht auf die Behandlung ansprechenden Mutationen indiziert (siehe Abschnitt 5.1).

Es wurde kein Rückgang der Proteinurie bei mit Galafold behandelten Patienten beobachtet.

Die Anwendung von Galafold wird bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (definiert als geschätzte GFR von weniger als 30 ml/min/1,73 m²) nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Begrenztes Datenmaterial deutet darauf hin, dass die gemeinsame Anwendung einer Einzeldosis Galafold und einer Infusion einer Standard-Enzymersatztherapie zu einer bis um das 5-Fache erhöhten Exposition gegenüber Agalsidase führt. Diese Studie zeigte außerdem, dass sich Agalsidase nicht auf die Pharmakokinetik von Migalastat auswirkt. Galafold ist nicht für die gleichzeitige Anwendung mit Enzymersatztherapie vorgesehen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Basierend auf *in vitro*-Daten ist Migalastat kein Induktor von CYP1A2, 2B6 oder 3A4. Darüber hinaus ist Migalastat kein Inhibitor oder Substrat von CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 oder 3A4/5. Migalastat ist weder ein Substrat für MDR1 oder BCRP, noch ein Inhibitor der humanen Effluxtransporter BCRP, MDR1 oder BSEP. Außerdem ist Migalastat kein Substrat für MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3

oder OCT2 und auch kein Inhibitor der humanen Aufnahmetransporter OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1 oder MATE2-K.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

Die Anwendung von Galafold bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

Schwangerschaft

Es gibt nur begrenztes Datenmaterial über die Anwendung von Galafold bei bei schwangeren Frauen. Bei Kaninchen wurde nur bei maternal toxischen Dosierungen Entwicklungstoxizität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Die Anwendung von Galafold während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Galafold in die menschliche Muttermilch ausgeschieden wird. Es wurde jedoch gezeigt, dass Migalastat in die Milch von Ratten ausgeschieden wird. Deshalb kann das Risiko einer Migalastat-Exposition für das gestillte Kind nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob die Behandlung mit Galafold zu unterbrechen ist. Dabei muss der Nutzen des Stillens für das Kind in Relation zum Nutzen der Therapie für die Mutter berücksichtigt werden.

Fertilität

Die Auswirkungen von Galafold auf die Fertilität beim Menschen wurden nicht untersucht. Unter allen beurteilten Dosierungen wurde bei männlichen Ratten eine vorübergehende und vollständig reversible Infertilität mit Migalastat assoziiert. Eine vollständige Reversibilität wurde 4 Wochen nach dem Absetzen beobachtet. Ähnliche Ergebnisse wurden präklinisch nach der Behandlung mit anderen Iminozuckern festgestellt (siehe Abschnitt 5.3). Migalastat beeinflusste nicht die Fertilität weiblicher Ratten.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Galafold hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigste Nebenwirkung war Kopfschmerzen, die bei ungefähr 10 % der Patienten, die Galafold erhielten, auftraten.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Häufigkeiten sind definiert als: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Nebenwirkungen werden innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe nach abnehmender Häufigkeit innerhalb einer Systemorganklasse dargestellt.

Tabelle 1: Nebenwirkungen unter Galafold in klinischen Studien

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig
Psychiatrische Erkrankungen		Depression
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Parästhesie Benommenheit Hypästhesie
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Schwindelgefühl

Herzerkrankungen		Herzklopfen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Dyspnoe Nasenbluten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Durchfall Übelkeit Bauchschmerzen Verstopfung Mundtrockenheit Stuhldrang Dyspepsie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Hautausschlag Juckreiz
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Muskelspasmen Myalgie Schiefhals Schmerzen in einer Extremität
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Proteinurie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Müdigkeit Schmerzen
Untersuchungen		Erhöhte Kreatinkinasekonzentration im Blut, Gewichtszunahme

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Im Fall einer Überdosierung wird eine allgemeine medizinische Versorgung empfohlen. Die häufigsten Nebenwirkungen, die jeweils unter Galafold-Dosierungen von bis zu 1250 mg und 2000 mg beobachtet wurden, waren Kopfschmerzen und Benommenheit.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Mittel für das alimentäre System und den Stoffwechsel,
ATC-Code: A16AX14

Morbus Fabry ist eine progressive, x-chromosomal vererbte lysosomale Speicherkrankheit, die Männer und Frauen beeinträchtigt. Mutationen im *GLA*-Gen, die Morbus Fabry verursachen, führen zu einem Mangel des lysosomalen Enzyms α -Galactosidase A (α -Gal A), das für den Stoffwechsel von Glycosphingolipiden (z. B. GL-3, lyso-Gb₃) erforderlich ist. Eine verminderte α -Gal A-Aktivität ist daher mit einer progressiven

Ansammlung des Substrats in empfindlichen Organen und Geweben verbunden, welche zu der mit Morbus Fabry assoziierten Morbidität und Mortalität führt.

Wirkmechanismus

Bestimmte *GLA*-Mutationen können zur Produktion von fehlgefalteten und instabilen mutierten α -Gal A-Formen führen. Migalastat ist ein pharmakologisches Chaperon, das entwickelt wurde, um selektiv und reversibel mit hoher Affinität an aktive Zentren von bestimmten mutierten α -Gal A-Formen zu binden. Die Genotypen dieser Formen werden als auf die Behandlung ansprechende Mutationen bezeichnet. Die Bindung an Migalastat stabilisiert diese mutierten α -Gal A-Formen im endoplasmatischen Retikulum und fördert deren ordnungsgemäßen Transport zu den Lysosomen. In den Lysosomen wird die α -Gal A-Aktivität durch die Dissoziation von Migalastat wiederhergestellt und führt zum Katabolismus von GL-3 und ähnlichen Substraten.

GLA-Mutationen, die auf eine Behandlung mit Galafold ansprechen bzw. nicht ansprechen, sind in den nachstehenden Tabellen 2 und 3 aufgelistet. Die *GLA*-Mutationen stehen medizinischem Fachpersonal auch unter www.galafoldamenabilitytable.com zur Verfügung.

Die aufgelisteten Nucleotidveränderungen stellen mögliche Veränderungen der DNA-Sequenzierung dar, die zu einer Mutation der Aminosäure führen. Diese Aminosäuremutation (Veränderung der Proteinsequenz) ist für die Bestimmung des Therapieansprechens maßgeblich. Wenn eine Doppelmutation beim gleichen Chromosom besteht (Männer und Frauen), spricht der Patient auf die Behandlung an, wenn die Doppelmutation unter Tabelle 2 aufgeführt ist (z. B. D55V/Q57L). Wenn eine Doppelmutation bei unterschiedlichen Chromosomen besteht (nur bei Frauen), spricht der Patient auf die Behandlung an, wenn eine der Einzelmutationen unter Tabelle 2 aufgeführt ist.

Tabelle 2: Tabelle zur Ansprechbarkeit auf Galafold (Migalastat)

Nukleotidveränderung	Nukleotidveränderung	Änderung der Proteinsequenz
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.65T>G	c.T65G	V22G
c.70T>C oder c.70T>A	c.T70C oder c.T70A	W24R
c.70T>G	c.T70G	W24G
c.72G>C oder c.72G>T	c.G72C oder c.G72T	W24C
c.95T>C	c.T95C	L32P
c.97G>T	c.G97T	D33Y
c.98A>G	c.A98G	D33G
c.100A>C	c.A100C	N34H
c.100A>G	c.A100G	N34D
c.101A>C	c.A101C	N34T
c.101A>G	c.A101G	N34S
c.102T>G oder c.102T>A	c.T102G oder c.T102A	N34K
c.103G>C oder c.103G>A	c.G103C oder c.G103A	G35R
c.104G>A	c.G104A	G35E

Tabelle 2: Tabelle zur Ansprechbarkeit auf Galafold (Migalastat)

Nukleotidveränderung	Nukleotidveränderung	Änderung der Proteinsequenz
c.104G>T	c.G104T	G35V
c.107T>C	c.T107C	L36S
c.107T>G	c.T107G	L36W
c.108G>C oder c.108G>T	c.G108C oder c.G108T	L36F
c.109G>A	c.G109A	A37T
c.110C>T	c.C110T	A37V
c.122C>T	c.C122T	T41I
c.124A>C oder c.124A>T	c.A124C oder 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 oder c.126G>C oder c.126G>T	c.G126A oder c.G126C oder c.G126T	M42I
c.137A>C	c.A137C	H46P
c.142G>C	c.G142C	E48Q
c.152T>A	c.T152A	M51K
c.153G>A oder c.153G>T oder c.153G>C	c.G153A oder c.G153T oder c.G153C	M51I
c.[157A>C; 158A>T]	c.A157C/A158T	N53L
c.157A>G	c.A157G	N53D
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>A	c.G167A	C56Y
c.167G>T	c.G167T	C56F
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 oder c.207C>G	c.C207A oder c.C207G	F69L
c.214A>G	c.A214G	M72V
c.216G>A oder c.216G>T oder c.216G>C	c.G216A oder c.G216T oder c.G216C	M72I
c.218C>T	c.C218T	A73V
c.227T>C	c.T227C	M76T
c.239G>A	c.G239A	G80D
c.239G>T	c.G239T	G80V
c.247G>A	c.G247A	D83N
c.253G>A	c.G253A	G85S
c.[253G>A; 254G>A]	c.G253A/G254A	G85N
c.[253G>A; 254G>T; 255T>G]	c.G253A/G254T/T255G	G85M
c.254G>A	c.G254A	G85D
c.261G>C oder c.261G>T	c.G261C oder c.G261T	E87D

Tabelle 2: Tabelle zur Ansprechbarkeit auf Galafold (Migalastat)

Nukleotidveränderung	Nukleotidveränderung	Änderung der Proteinsequenz
c.265C>T	c.C265T	L89F
c.272T>C	c.T272C	I91T
c.288G>A oder c.288G>T oder c.288G>C	c.G288A oder c.G288T oder c.G288C	M96I
c.289G>C	c.G289C	A97P
c.290C>T	c.C290T	A97V
c.305C>T	c.C305T	S102L
c.311G>T	c.G311T	G104V
c.316C>T	c.C316T	L106F
c.320A>G	c.A320G	Q107R
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 oder c.339T>A oder c.339T>G	c.T337C oder c.T339A oder 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 oder c.408T>G	c.T408A oder 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.454T>G	c.T454G	Y152D
c.455A>G	c.A455G	Y152C
c.466G>A	c.G466A	A156T
c.466G>T	c.G466T	A156S
c.467C>T	c.C467T	A156V
c.471G>C oder c.471G>T	c.G471C oder c.G471T	Q157H
c.484T>G	c.T484G	W162G
c.493G>C	c.G493C	D165H
c.494A>G	c.A494G	D165G
c.496_497delinsTC	c.496_497delinsTC	L166S
c.496C>G	c.C496G	L166V
c.[496C>G; 497T>G]	c.C496G/T497G	L166G
c.499C>G	c.C499G	L167V

Tabelle 2: Tabelle zur Ansprechbarkeit auf Galafold (Migalastat)

Nukleotidveränderung	Nukleotidveränderung	Änderung der Proteinsequenz
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 oder c.525C>A	c.C525G oder c.C525A	D175E
c.539T>G	c.T539G	L180W
c.540G>C oder c.540G>T	c.G540C oder c.G540T	L180F
c.548G>A	c.G548A	G183D
c.548G>C	c.G548C	G183A
c.550T>A	c.T550A	Y184N
c.551A>G	c.A551G	Y184C
c.553A>G	c.A553G	K185E
c.559_564dup	c.559_564dup	p.M187_S188dup
c.559A>G	c.A559G	M187V
c.560T>C	c.T560C	M187T
c.561G>T oder c.561G>A oder c.561G>C	c.G561T oder c.G561A oder c.G561C	M187I
c.567G>C oder c.567G>T	c.G567C oder c.G567T	L189F
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>A	c.C602A	S201Y
c.602C>T	c.C602T	S201F
c.608A>T	c.A608T	E203V
c.609G>C oder c.609G>T	c.G609C oder c.G609T	E203D
c.611G>T	c.G611T	W204L
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>G; 937G>T]	c.A644G/G937T	N215S/D313Y
c.644A>T	c.A644T	N215I
c.646T>G	c.T646G	Y216D

Tabelle 2: Tabelle zur Ansprechbarkeit auf Galafold (Migalastat)

Nukleotidveränderung	Nukleotidveränderung	Änderung der Proteinsequenz
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 oder c.687T>G	c.T687A oder c.T687G	F229L
c.695T>C	c.T695C	I232T
c.712A>G	c.A712G	S238G
c.713G>A	c.G713A	S238N
c.716T>C	c.T716C	I239T
c.717A>G	c.A717G	I239M
c.720G>C oder c.720G>T	c.G720C oder 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 oder c.729G>T	c.G729C oder 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 oder c.747C>A	c.C747G oder 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 oder c.761-763del	c.760_762delGTT oder c.761_763del	p.V254del
c.769G>C	c.G769C	A257P
c.770C>G	c.C770G	A257G
c.770C>T	c.C770T	A257V
c.772G>C oder c.772G>A	c.G772C oder c.G772A	G258R
c.773G>T	c.G773T	G258V
c.776C>A	c.C776A	P259Q
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

Tabelle 2: Tabelle zur Ansprechbarkeit auf Galafold (Migalastat)

Nukleotidveränderung	Nukleotidveränderung	Änderung der Proteinsequenz
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 oder c.831G>C	c.G831T oder c.G831C	W277C
c.832A>T	c.A832T	N278Y
c.835C>G	c.C835G	Q279E
c.838C>A	c.C838A	Q280K
c.840A>T oder c.840A>C	c.A840T oder c.A840C	Q280H
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 oder c.868A>T	c.A868C oder c.A868T	M290L
c.869T>C	c.T869C	M290T
c.870G>A oder c.870G>C oder c.870G>T	c.G870A oder c.G870C oder 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 oder c.886A>C	c.A886T oder c.A886C	M296L
c.887T>C	c.T887C	M296T
c.888G>A oder c.888G>T oder c.888G>C	c.G888A oder c.G888T oder c.G888C	M296I
c.893A>G	c.A893G	N298S
c.897C>G oder c.897C>A	c.C897G oder c.C897A	D299E
c.898C>T	c.C898T	L300F
c.899T>C	c.T899C	L300P
c.901C>G	c.C901G	R301G
c.902G>A	c.G902A	R301Q
c.902G>C	c.G902C	R301P
c.902G>T	c.G902T	R301L
c.907A>T	c.A907T	I303F
c.908T>A	c.T908A	I303N

Tabelle 2: Tabelle zur Ansprechbarkeit auf Galafold (Migalastat)

Nukleotidveränderung	Nukleotidveränderung	Änderung der Proteinsequenz
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 oder c.924A>C	c.A924T oder 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 oder c.936G>C	c.G936T oder 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.958A>C	c.A958C	N320H
c.959A>T	c.A959T	N320I
c.962A>G	c.A962G	Q321R
c.962A>T	c.A962T	Q321L
c.963G>C oder c.963G>T	c.G963C oder c.G963T	Q321H
c.964G>A	c.G964A	D322N
c.964G>C	c.G964C	D322H
c.966C>A oder c.966C>G	c.C966A oder c.C966G	D322E
c.967C>A	c.C967A	P323T
c.968C>G	c.C968G	P323R
c.973G>A	c.G973A	G325S
c.973G>C	c.G973C	G325R
c.978G>C oder c.978G>T	c.G978C oder 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.1013A>T	c.A1013T	E338V
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

Tabelle 2: Tabelle zur Ansprechbarkeit auf Galafold (Migalastat)

Nukleotidveränderung	Nukleotidveränderung	Änderung der Proteinsequenz
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 oder c.1074G>C	c.G1074T oder 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.1139C>T	c.C1139T	P380L
c.1153A>G	c.A1153G	T385A
c.1168G>A	c.G1168A	V390M
c.1172A>C	c.A1172C	K391T
c.1184G>A	c.G1184A	G395E
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>A	c.C1225A	P409T
c.1225C>G	c.C1225G	P409A
c.1225C>T	c.C1225T	P409S
c.1228A>G	c.A1228G	T410A
c.1229C>T	c.C1229T	T410I
c.1232G>A	c.G1232A	G411D
c.1234A>C	c.A1234C	T412P
c.1235C>A	c.C1235A	T412N
c.1253A>G	c.A1253G	E418G
c.1261A>G	c.A1261G	M421V

NP GAL 0719

Mutationen, die nicht auf eine Behandlung mit Galafold ansprechen, sind in der nachstehenden Tabelle 3 aufgelistet.

UNBEKANNT in der Spalte „Änderung der Proteinsequenz“ zeigt an, dass die durch die Mutationen verursachten Änderungen der Proteinsequenz nicht einfach von Nukleotidveränderungen abgeleitet werden können und experimentell bestimmt werden müssen. In diesen Fällen zeigen die Fragezeichen in den Klammern an, dass die hier angegebenen Änderungen experimentell nicht bestätigt wurden und möglicherweise nicht korrekt sind.

Tabelle 3: Nicht auf eine Behandlung mit Galafold (Migalastat) ansprechende Mutationen

Nukleotidveränderung	Nukleotidveränderung	Änderung der Proteinsequenz
c.1A>C oder c.1A>T	c.A1C oder c.A1T	M1L
c.1A>G	c.A1G	M1V
c.2T>A	c.T2A	M1K
c.2T>C	c.T2C	M1T
c.2T>G	c.T2G	M1R
c.3G>A oder c.3G>T oder c.3G>C	c.G3A oder c.G3T oder 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 oder c.72G>A	c.G71A oder c.G72A	W24X
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>A	c.G127A	G43S
c.127G>C	c.G127C	G43R
c.128G>A	c.G128A	G43D
c.128G>T	c.G128T	G43V
c.131G>A oder c.132G>A	c.G131A oder c.G132A	W44X
c.132G>T oder c.132G>C	c.G132T oder c.G132C	W44C
c.134T>C	c.T134C	L45P
c.134T>G	c.T134G	L45R
c.136C>T	c.C136T	H46Y
c.137A>G	c.A137G	H46R
c.137A>T	c.A137T	H46L
c.[138C>G; 153G>T; 167G>T]	c.C138G/G153T/G167T	H46Q/M51I/C56F
c.139T>C oder c.139T>A	c.T139C oder c.T139A	W47R
c.139T>G	c.T139G	W47G
c.140G>A oder 141G>A	c.G140A oder G141A	W47X
c.140G>T	c.G140T	W47L
c.141G>C oder c.141G>T	c.G141C oder c.G141T	W47C
c.142G>A	c.G142A	E48K

Tabelle 3: Nicht auf eine Behandlung mit Galafold (Migalastat) ansprechende Mutationen

Nukleotidveränderung	Nukleotidveränderung	Änderung der Proteinsequenz
c.144G>T oder c.144G>C	c.G144T oder c.G144C	E48D
c.145C>A	c.C145A	R49S
c.145C>G	c.C145G	R49G
c.145C>T	c.C145T	R49C
c.146G>C	c.G146C	R49P
c.146G>T	c.G146T	R49L
c.148T>C oder c.150C>G oder c.150C>A	c.T148C oder c.C150G oder c.C150A	F50L
c.149T>G	c.T149G	F50C
c.154T>A oder c.155G>C	c.T154A oder c.G155C	C52S
c.154T>C	c.T154C	C52R
c.154T>G	c.T154G	C52G
c.155G>A	c.G155A	C52Y
c.155G>T	c.G155T	C52F
c.156C>A	c.C156A	C52X
c.156C>G	c.C156G	C52W
c.166T>A oder c.167G>C	c.T166A oder c.G167C	C56S
c.166T>G	c.T166G	C56G
c.168C>A	c.C168A	C56X
c.187T>A oder c.188G>C	c.T187A oder c.G188C	C63S
c.187T>C	c.T187C	C63R
c.188G>A	c.G188A	C63Y
c.194G>C (putative Spleißstelle)	c.G194C (putative Spleißstelle)	UNBEKANNT (S65T)
c.194G>T (putative Spleißstelle)	c.G194T (putative Spleißstelle)	UNBEKANNT (S65I)
c.196G>C	c.G196C	E66Q
c.[196G>C; 1061T>A]	c.G196C/T1061A	E66Q/I354K
c.202C>T	c.C202T	L68F
c.206T>C	c.T206C	F69S
c.208A>G	c.A208G	M70V
c.215T>G	c.T215G	M72R
c.218C>A	c.C218A	A73E
c.227T>G	c.T227G	M76R
c.228G>C oder c.228G>A oder c.228G>T	c.G228C oder c.G228A oder c.G228T	M76I
c.233C>G oder c.233C>A	c.C233G oder c.C233A	S78X
c.235G>T	c.G235T	E79X
c.241T>C oder c.241T>A	c.T241C oder c.T241A	W81R
c.242G>A oder c.243G>A	c.G242A oder c.G243A	W81X
c.242G>C	c.G242C	W81S
c.243G>T oder c.243G>C	c.G243T oder c.G243C	W81C
c.244A>T	c.A244T	K82X
c.256T>C	c.T256C	Y86H
c.256T>G	c.T256G	Y86D
c.257A>G	c.A257G	Y86C
c.258T>G oder c.258T>A	c.T258G oder c.T258A	Y86X
c.262T>G	c.T262G	Y88D
c.266T>A	c.T266A	L89H
c.266T>C	c.T266C	L89P
c.266T>G	c.T266G	L89R

Tabelle 3: Nicht auf eine Behandlung mit Galafold (Migalastat) ansprechende Mutationen

Nukleotidveränderung	Nukleotidveränderung	Änderung der Proteinsequenz
c.268T>C	c.T268C	C90R
c.269G>A	c.G269A	C90Y
c.270C>A	c.C270A	C90X
c.274G>A	c.G274A	D92N
c.274G>C	c.G274C	D92H
c.274G>T	c.G274T	D92Y
c.275A>G	c.A275G	D92G
c.275A>T	c.A275T	D92V
c.277G>A	c.G277A	D93N
c.277G>T	c.G277T	D93Y
c.278A>G	c.A278G	D93G
c.278A>T	c.A278T	D93V
c.279C>G oder c.279C>A	c.C279G oder c.C279A	D93E
c.280T>A oder c.281G>C	c.T280A oder c.G281C	C94S
c.[280T>A; 281G>C]	c.T280A/G281C	C94T
c.280T>G	c.T280G	C94G
c.281G>A	c.G281A	C94Y
c.281G>T	c.G281T	C94F
c.283T>G	c.T283G	W95G
c.284G>A oder c.285G>A	c.G284A oder c.G285A	W95X
c.284G>C	c.G284C	W95S
c.284G>T	c.G284T	W95L
c.285G>T oder c.285G>C	c.G285T oder c.G285C	W95C
c.295C>T	c.C295T	Q99X
c.299G>A	c.G299A	R100K
c.299G>C	c.G299C	R100T
c.305C>G oder c.305C>A	c.C305G oder 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>A	c.C334A	R112S
c.334C>T	c.C334T	R112C
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.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 oder c.369T>A	c.T369G oder c.T369A	Y123X
c.371T>A	c.T371A	V124D
c.374A>C	c.A374C	H125P
c.[374A>T; 383G>A]	c.A374T/G383A	H125L/G128E
c.379A>T	c.A379T	K127X

Tabelle 3: Nicht auf eine Behandlung mit Galafold (Migalastat) ansprechende Mutationen

Nukleotidveränderung	Nukleotidveränderung	Änderung der Proteinsequenz
c.386T>C	c.T386C	L129P
c.388A>G	c.A388G	K130E
c.389A>G	c.A389G	K130R
c.392T>A	c.T392A	L131Q
c.392T>C	c.T392C	L131P
c.394G>A oder c.394G>C	c.G394A oder 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 oder c.402T>A	c.T402G oder c.T402A	Y134X
c.406G>C	c.G406C	D136H
c.406G>T	c.G406T	D136Y
c.412G>A oder c.412G>C	c.G412A oder 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
c.439G>A oder c.439G>C	c.G439A oder c.G439C	G147R
c.440G>A	c.G440A	G147E
c.442A>C oder c.444T>A oder c.444T>G	c.A442C oder c.T444A oder c.T444G	S148R
c.443G>A	c.G443A	S148N
c.453C>G oder c.453C>A	c.C453G oder c.C453A	Y151X
c.456C>A oder c.456C>G	c.C456A oder c.C456G	Y152X
c.463G>C	c.G463C	D155H
c.467C>A	c.C467A	A156D
c.469C>T	c.C469T	Q157X
c.484T>C oder c.484T>A	c.T484C oder c.T484A	W162R
c.485G>A oder c.486G>A	c.G485A oder c.G486A	W162X
c.485G>T	c.G485T	W162L
c.486G>C oder c.486G>T	c.G486C oder c.G486T	W162C
c.488G>T	c.G488T	G163V
c.491T>G	c.T491G	V164G
c.493G>T	c.G493T	D165Y
c.494A>T	c.A494T	D165V
c.497T>C	c.T497C	L166P
c.500T>A	c.T500A	L167Q
c.500T>C	c.T500C	L167P
c.502A>C	c.A502C	K168Q
c.503A>G	c.A503G	K168R
c.504A>C oder c.504A>T	c.A504C oder c.A504T	K168N

Tabelle 3: Nicht auf eine Behandlung mit Galafold (Migalastat) ansprechende Mutationen

Nukleotidveränderung	Nukleotidveränderung	Änderung der Proteinsequenz
c.508G>A	c.G508A	D170N
c.508G>C	c.G508C	D170H
c.509A>G	c.A509G	D170G
c.509A>T	c.A509T	D170V
c.511G>C	c.G511C	G171R
c.511G>T	c.G511T	G171C
c.512G>A	c.G512A	G171D
c.514T>A oder c.515G>C	c.T514A oder c.G515C	C172S
c.514T>C	c.T514C	C172R
c.514T>G	c.T514G	C172G
c.515G>A	c.G515A	C172Y
c.515G>T	c.G515T	C172F
c.516T>G	c.T516G	C172W
c.519C>A oder c.519C>G	c.C519A oder c.C519G	Y173X
c.522T>A	c.T522A	C174X
c.523G>A	c.G523A	D175N
c.530T>A	c.T530A	L177X
c.547G>A (putative Spleißstelle)	c.G547A (putative Spleißstelle)	UNBEKANNT (G183S)
c.548G>T	c.G548T	G183V
c.550T>G	c.T550G	Y184D
c.552T>A oder c.552T>G	c.T552A oder c.T552G	Y184X
c.553A>T	c.A553T	K185X
c.557A>C	c.A557C	H186P
c.560T>G	c.T560G	M187R
c.572T>C	c.T572C	L191P
c.588A>T oder c.588A>C	c.A588T oder c.A588C	R196S
c.601T>C	c.T601C	S201P
c.604T>C	c.T604C	C202R
c.[604T>C; 644A>G]	c.T604C/A644G	p.C202R/N215S
c.605G>A	c.G605A	C202Y
c.606T>G	c.T606G	C202W
c.607G>A	c.G607A	E203K
c.610T>C oder c.610T>A	c.T610C oder c.T610A	W204R
c.611G>A oder 612G>A	c.G611A oder G612A	W204X
c.612G>T oder c.612G>C	c.G612T oder 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 (putative Spleißstelle)	c.G639A (putative Spleißstelle)	UNBEKANNT
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 oder c.648T>G	c.T648A oder c.T648G	Y216X
c.658C>T	c.C658T	R220X
c.661C>T	c.C661T	Q221X
c.666C>A oder c.666C>G	c.C666A oder c.C666G	Y222X
c.667T>C	c.T667C	C223R
c.667T>G	c.T667G	C223G

Tabelle 3: Nicht auf eine Behandlung mit Galafold (Migalastat) ansprechende Mutationen

Nukleotidveränderung	Nukleotidveränderung	Änderung der Proteinsequenz
c.668G>A	c.G668A	C223Y
c.670A>G	c.A670G	N224D
c.674A>G	c.A674G	H225R
c.676T>C oder c.676T>A	c.T676C oder c.T676A	W226R
c.677G>A oder c.678G>A	c.G677A oder c.G678A	W226X
c.678G>T oder c.678G>C	c.G678T oder 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 oder c.702T>A	c.T702G oder c.T702A	D234E
c.704C>A	c.C704A	S235Y
c.704C>G	c.C704G	S235C
c.704C>T	c.C704T	S235F
c.706T>C oder c.706T>A	c.T706C oder c.T706A	W236R
c.706T>G	c.T706G	W236G
c.707G>A oder c.708G>A	c.G707A oder c.G708A	W236X
c.707G>T	c.G707T	W236L
c.708G>C oder c.708G>T	c.G708C oder c.G708T	W236C
c.712A>C oder c.714T>A oder c.714T>G	c.A712C oder c.T714A oder c.T714G	S238R
c.718A>T	c.A718T	K240X
c.734G>A oder c.735G>A	c.G734A oder c.G735A	W245X
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 oder c.778G>A	c.G778C oder c.G778A	G260R
c.782G>A	c.G782A	G261D
c.782G>T	c.G782T	G261V
c.784T>A oder c.784T>C	c.T784A oder c.T784C	W262R
c.785G>A oder c.786G>A	c.G785A oder c.G786A	W262X
c.785G>T	c.G785T	W262L
c.786G>C oder c.786G>T	c.G786C oder c.G786T	W262C
c.789T>A oder c.789T>G	c.T789A oder c.T789G	N263K
c.[790G>T; 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>A	c.G796A	D266N

Tabelle 3: Nicht auf eine Behandlung mit Galafold (Migalastat) ansprechende Mutationen

Nukleotidveränderung	Nukleotidveränderung	Änderung der Proteinsequenz
c.796G>C	c.G796C	D266H
c.796G>T	c.G796T	D266Y
c.797A>C	c.A797C	D266A
c.797A>G	c.A797G	D266G
c.797A>T	c.A797T	D266V
c.798T>A oder c.798T>G	c.T798A oder c.T798G	D266E
c.800T>G	c.T800G	M267R
c.801G>A (putative Spleißstelle)	c.G801A (putative Spleißstelle)	UNBEKANNT (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 oder c.816C>G	c.C816A oder c.C816G	N272K
c.817T>C oder c.819T>A oder c.819T>G	c.T817C oder c.T819A oder 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 oder c.831G>A	c.G830A oder c.G831A	W277X
c.834T>G oder c.834T>A	c.T834G oder c.T834A	N278K
c.835C>A	c.C835A	Q279K
c.835C>T	c.C835T	Q279X
c.836A>G	c.A836G	Q279R
c.837G>C oder c.837G>T	c.G837C oder 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 oder c.859T>A	c.T859C oder c.T859A	W287R
c.859T>G	c.T859G	W287G
c.860G>A oder c.861G>A	c.G860A oder c.G861A	W287X
c.861G>C oder c.861G>T	c.G861C oder 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

Tabelle 3: Nicht auf eine Behandlung mit Galafold (Migalastat) ansprechende Mutationen

Nukleotidveränderung	Nukleotidveränderung	Änderung der Proteinsequenz
c.877C>T	c.C877T	P293S
c.878C>A	c.C878A	P293H
c.878C>T	c.C878T	P293L
c.881T>G oder c.881T>A	c.T881G oder c.T881A	L294X
c.890C>G	c.C890G	S297C
c.890C>T	c.C890T	S297F
c.892A>C	c.A892C	N298H
c.894T>G oder c.894T>A	c.T894G oder 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 oder c.960T>A	c.T960G oder 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.980A>G	c.A980G	Q327R
c.982G>A oder c.982G>C	c.G982A oder c.G982C	G328R
c.982G>T	c.G982T	G328W
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 oder c.1018T>A	c.T1018C oder c.T1018A	W340R
c.1019G>A oder c.1020G>A	c.G1019A oder c.G1020A	W340X
c.1019G>C	c.G1019C	W340S
c.1021G>A	c.G1021A	E341K
c.1021G>T	c.G1021T	E341X
c.1022A>G	c.A1022G	E341G
c.1023A >C oder c.1023A>T	c.A1023C oder c.A1023T	E341D
c.1024C>G	c.C1024G	R342G
c.1024C>T	c.C1024T	R342X
c.1025G>A	c.G1025A	R342Q

Tabelle 3: Nicht auf eine Behandlung mit Galafold (Migalastat) ansprechende Mutationen

Nukleotidveränderung	Nukleotidveränderung	Änderung der Proteinsequenz
c.1025G>C	c.G1025C	R342P
c.1025G>T	c.G1025T	R342L
c.1031T>C	c.T1031C	L344P
c.1034C>G oder c.1034C>A	c.C1034G oder c.C1034A	S345X
c.1042G>C	c.G1042C	A348P
c.1045T>C oder c.1045T>A	c.T1045C oder c.T1045A	W349R
c.1046G>A oder c.1047G>A	c.G1046A oder 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 oder c.1065C>G	c.C1065A oder c.C1065G	N355K
c.[1067G>A; 1078G>C]	c.G1067A/G1078C	R356Q/G360R
c.1069C>T	c.C1069T	Q357X
c.1072G>A	c.G1072A	E358K
c.1081G>A oder c.1081G>C	c.G1081A oder c.G1081C	G361R
c.1081G>T	c.G1081T	G361X
c.1088G>C	c.G1088C	R363P
c.1095T>A oder c.1095T>G	c.T1095A oder 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.1124G>T	c.G1124T	G375V
c.1130C>A	c.C1130A	A377D
c.1132T>C	c.T1132C	C378R
c.1133G>A	c.G1133A	C378Y
c.1133G>C	c.G1133C	C378S
c.1144T>C	c.T1144C	C382R
c.1145G>A	c.G1145A	C382Y
c.1146C>G	c.C1146G	C382W
c.1147T>C oder c.1149C>G oder c.1149C>A	c.T1147C oder c.C1149G oder c.C1149A	F383L
c.1151T>A	c.T1151A	I384N
c.1153A>C	c.A1153C	T385P
c.1156C>T	c.C1156T	Q386X
c.1157A>C	c.A1157C	Q386P
c.1160T>C	c.T1160C	L387P
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.1187T>A	c.T1187A	F396Y
c.1192G>T	c.G1192T	E398X
c.1193A>C	c.A1193C	E398A
c.1196G>A oder c.1197G>A	c.G1196A oder c.G1197A	W399X
c.1196G>C	c.G1196C	W399S
c.1202C>G oder c.1202C>A	c.C1202G oder c.C1202A	S401X

Tabelle 3: Nicht auf eine Behandlung mit Galafold (Migalastat) ansprechende Mutationen

Nukleotidveränderung	Nukleotidveränderung	Änderung der Proteinsequenz
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.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.1247_1248CT>AA	c.C1247A/T1248A	L417K
c.1247A>C	c.A1247C	Q416P
c.1250T>C	c.T1250C	L417P
c.1250T>G	c.T1250G	L417R
c.1288T>C	c.T1288C	X430Q
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.123_126dupCATG	c.123_126dupCATG	p.G43Hfs*13
c.123delC	c.123delC	p.T41fs*79
c.124_125del	c.124_125del	p.M42Gfs*12
c.125_137del	c.125_137del	p.M42Tfs*74
c.134_138delTGCACinsGCTCG	c.134_138delTGCACinsGCTCG	L45R/H46S
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
c.210insT	c.210insT	p.E71X
c.214delA	c.214delA	p.M72Wfs*47
c.256delT	c.256delT	p.Y88Mfs*42
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

Tabelle 3: Nicht auf eine Behandlung mit Galafold (Migalastat) ansprechende Mutationen

Nukleotidveränderung	Nukleotidveränderung	Änderung der Proteinsequenz
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.354_368del15	c.354_368del15	Q119_Y123del5
c.358del6	c.358del6	p.I20del2aa/L120H
c.363delT	c.363delT	p.A121fs*8
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.428dupC	c.428dupC	p.G144Qfs*12
c.452delA	c.452delA	p.Y151Sfs*13
c.457_459del	c.457_459del	p.I53delID
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.I52insD
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.606delT	c.606delT	p.C202Wfs*37
c.613_621del	c.613_621del	p.P205_207del
c.614delC	c.614delC	p.P205Lfs*34
c.618_619del	c.618_619del	p.L206fs*24
c.621dupT	c.621dupT	p.M208Yfs*24
c.646delT	c.646delT	p.Y216Ifs*23
c.646dupT	c.646dupT	p.Y216Lfs*15
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.719delA	c.719delA	p.K240Rfs*29
c.719dupA	c.719dupA	p.K240fs*9
c.722delG	c.722delG	p.S241Ifs*27
c.723dupT	c.723dupT	p.I242Yfs*8
c.732delC	c.732delC	p.D244fs*24
c.736_739delinsCAA	c.736_739delinsCAA	p.T246Qfs*21
c.741ins9	c.741ins9	p.I247ins3

Tabelle 3: Nicht auf eine Behandlung mit Galafold (Migalastat) ansprechende Mutationen

Nukleotidveränderung	Nukleotidveränderung	Änderung der Proteinsequenz
c.744_745del	c.744_745del	p.F248Lfs*6
c.744delT	c.744delT	p.F248Lfs*20
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	UNBEKANNT
c.803_806delTAGT	c.803_806delTAGT	p.L268X
c.807delG	c.807delG	p.V269fs*12
c.833_845del	c.833_845del	p.W277fs*34
c.833delA	c.833delA	p.N278Ifs*3
c.833dupA	c.833dupA	p.N278Kfs*20
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.V281AdelT282
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.931dupC	c.931dupC	p.L311Pfs*4
c.941_961del	c.941_961del	p.D315_Q321del
c.946_954dup	c.946_954dup	p.V316_A318dup
c.946_966del	c.946_966del	p.V316_D322del
c.946delG	c.946delG	p.V316X
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.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

Tabelle 3: Nicht auf eine Behandlung mit Galafold (Migalastat) ansprechende Mutationen

Nukleotidveränderung	Nukleotidveränderung	Änderung der Proteinsequenz
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
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.1124_1129del	c.1124_1129del	G375_V376del
c.1129_1140dup	c.1129_1140dup	A377_P380dup
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_1183dup	c.1181_1183dup	L394_G395insV
c.1181_1192del	c.1181_1192del	p.L394_E398delinsQ
c.1187delT	c.1187delT	p.F396Sfs*7
c.1187dupT	c.1187dupT	p.F396fs*2
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	UNBEKANNT

Tabelle 3: Nicht auf eine Behandlung mit Galafold (Migalastat) ansprechende Mutationen

Nukleotidveränderung	Nukleotidveränderung	Änderung der Proteinsequenz
c.1209_1211del	c.1209_1211del	p.404delR
c.1223delA	c.1223delA	p.N408Ifs*9
c.1226_1231del	c.1226_1231del	p.409_410delinsR
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
g.941_5845del	c.1-179_369+577del	p.?(Exon1_2del)
g.2594_10904dup	c.195-2500_999+197dup	UNBEKANNT
g.2934_6378del	c.194+1561_370-891del	UNBEKANNT (E66_Y123del; del Exon2?)
g.2979_6442del	c.194+1606_369+1174del	UNBEKANNT (E66_Y123del; del Exon2)
g.3260_6410del	c.194+1887_370-859del	UNBEKANNT (E66_Y123del; del Exon2?)
g.3396_6012del	c.194+2023_370-1257del	UNBEKANNT (E66_Y123del; del Exon2?)
g.3422_6041delinsCG	c.194+2049_369+773del12620ins CG	UNBEKANNT
g.5052_5079del28	g.5052_5079del28	UNBEKANNT
g.5106_5919delins231	c.207_369+651del814ins231	UNBEKANNT (del Exon2?)
g.5271_9366del4096insT	c.369+3_639+954del3129insT	UNBEKANNT (del Exon3 und 4?)
g.6009_9741del	c.369+741_640-390del	UNBEKANNT (del Exon3 und 4?)
g.6547_9783del	c.369+1279_640-348del	UNBEKANNT (del Exon3 und 4?)
g.6736_11545del	c.370-533_c.1290+277del	UNBEKANNT (del Exon3_7?)
g.7086_7487del	c.370-183_547+41del	UNBEKANNT (del Exon3?)
g.[10237_11932del; 11933_12083inv; 12084_12097del]	g.10237_11932del/11933_12083i nv/12084_12097del	UNBEKANNT
g.>5.5kdel nach 3UTR	c.?_?del	UNBEKANNT (delExon3_3'UTR?)
g.?_?del	c.?_?	UNBEKANNT (del Exon1_2?)
g.?_?del	c.195-?_547+?del	UNBEKANNT (del Exon2_3?)
g.?_?del	c.?_?del	UNBEKANNT (del Exon5_7?)
g.?_?dup	c.?_?dup	UNBEKANNT (Exon2_4dup?)
IVS1+2T>C	c.194+2T>C	UNBEKANNT

Tabelle 3: Nicht auf eine Behandlung mit Galafold (Migalastat) ansprechende Mutationen

Nukleotidveränderung	Nukleotidveränderung	Änderung der Proteinsequenz
IVS1+39delAT	c.194+39delAT	UNBEKANNT
IVS1-1G>A	c.195-1G>A	UNBEKANNT
IVS1-1G>T	c.195-1G>T	UNBEKANNT
IVS1-2A>G	c.195-2A>G	UNBEKANNT
IVS1-2A>G; IVS1-49T>C	c.195-2A>G/195-49T>C	UNBEKANNT
IVS2+1G>A	c.369+1G>A	UNBEKANNT
IVS2+1G>T	c.369+1G>T	UNBEKANNT
IVS2+2T>G	c.369+2T>G	UNBEKANNT
IVS2-2A>G	c.370-2A>G	UNBEKANNT
IVS3+1G>A	c.547+1G>A	UNBEKANNT
IVS3+1G>C	c.547+1G>C	UNBEKANNT
IVS3+1G>T	c.547+1G>T	UNBEKANNT
IVS3-1G>A	c.548-1G>A	UNBEKANNT
IVS3-1G>C	c.548-1G>C	UNBEKANNT
IVS3-1G>T	c.548-1G>T	UNBEKANNT
IVS3-2A>G	c.548-2A>G	UNBEKANNT
IVS3-162A>T	c.548-162A>T	UNBEKANNT
IVS4+1G>A	c.639+1G>A	UNBEKANNT
IVS4+1G>C	c.639+1G>C	UNBEKANNT
IVS4+4A>T	c.639+4A>T	UNBEKANNT
IVS4+861C>T	c.639+861C>T	UNBEKANNT
IVS4+919G>A	c.639+919G>A	UNBEKANNT
IVS4-1G>A	c.640-1G>A	UNBEKANNT
IVS4-1G>T	c.640-1G>T	UNBEKANNT
IVS4-2A>T	c.640-2A>T	UNBEKANNT
IVS4-3C>G	c.640-3C>G	UNBEKANNT
IVS4-4A>C	c.640-4A>C	UNBEKANNT
IVS4-11T>A	c.640-11T>A	UNBEKANNT
IVS4-859C>T	c.640-859C>T	UNBEKANNT
IVS5+1G>T	c.801+1G>T	UNBEKANNT
IVS5+2T>C	c.801+2T>C	UNBEKANNT
IVS5+3A>G	c.801+3A>G	UNBEKANNT
IVS5+3A>T	c.801+3A>T	UNBEKANNT
IVS5+4A>G	c.801+4A>G	UNBEKANNT
IVS5-2A>G	c.802-2A>G	UNBEKANNT
IVS6+1G>T	c.999+1G>T	UNBEKANNT
IVS6+2T>C	c.999+2T>C	UNBEKANNT
IVS6-1G>A	c.1000-1G>A	UNBEKANNT
IVS6-1G>C	c.1000-1G>C	UNBEKANNT
IVS6-2A>G	c.1000-2A>G	UNBEKANNT
IVS6-2A>T	c.1000-2A>T	UNBEKANNT
IVS6-10G>A; IVS6-22C>T	c.1000-10G>A/1000-22C>T	UNBEKANNT

NP GAL 0719

Nicht alle Mutationen wurden untersucht.

Pharmakodynamische Wirkungen

Die Behandlung mit Galafold in pharmakodynamischen Studien der Phase 2 ergaben im Allgemeinen bei einem Großteil der Patienten Anstiege der endogenen α -Gal A-Aktivität in Leukozyten sowie in der Haut und den Nieren. Bei Patienten mit auf eine Behandlung ansprechenden Mutationen sank der GL-3-Spiegel im Urin und in interstitiellen Kapillaren der Niere tendenziell.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die klinische Wirksamkeit und Sicherheit von Galafold wurde in zwei Pivotstudien der Phase 3 und in zwei unverblindeten Verlängerungsstudien untersucht. Alle Patienten erhielten die empfohlene Dosis von 123 mg Galafold an jedem zweiten Tag.

Bei der ersten Phase-3-Studie (ATTRACT) handelte es sich um eine randomisierte, unverblindete, aktive Vergleichsstudie, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Galafold im Vergleich zur Enzymersatztherapie (Agalsidase beta, Agalsidase alfa) bei 52 männlichen und weiblichen Patienten mit Morbus Fabry beurteilt wurde, die vor Aufnahme in die Studie EET erhielten und die auf eine Behandlung ansprechende Mutationen aufwiesen (Studie mit EET-Vorbehandlung). Die Studie war in zwei Abschnitte unterteilt. Während des ersten Abschnitts (18 Monate) wurden mit EET vorbehandelte Patienten randomisiert und wechselten entweder von EET zu Galafold oder wurden mit EET weiterbehandelt. Der zweite Abschnitt war eine optionale 12-monatige unverblindete Verlängerungsstudie, in der alle Teilnehmer Galafold erhielten.

Bei der zweiten Phase-3-Studie (FACETS) handelte es sich um eine 6-monatige randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie (bis Monat 6) mit einem 18-monatigen unverblindeten Zeitraum zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Galafold bei 50 männlichen und weiblichen Patienten mit Morbus Fabry und auf eine Behandlung ansprechenden Mutationen, die zuvor entweder keine EET erhalten hatten oder zuvor eine EET erhalten und die Behandlung mindestens 6 Monate vorher beendet hatten (Studie ohne vorhergehende EET).

An der abgeschlossenen ersten unverblindeten Verlängerungsstudie (AT1001-041) haben Patienten aus Phase-II- und Phase-III-Studien teilgenommen. Die durchschnittliche Exposition gegenüber der vermarkteten Galafold-Dosis von 123 mg jeden zweiten Tag für Patienten, die die Studie AT1001-041 abgeschlossen haben, lag bei 3,57 (\pm 1,23) Jahren (n=85). Die maximale Exposition betrug 5,6 Jahre.

Die zweite unverblindete Studie (AT1001-042) schloss Patienten ein, die sowohl aus der unverblindeten Verlängerungsstudie AT1001-041 als auch direkt aus der Phase-III-Studie ATTRACT gewechselt sind; diese Studie läuft noch.

Nierenfunktion

In der Studie mit vorhergehender EET blieb die Nierenfunktion während bis zu 18 Monate der Behandlung mit Galafold stabil. Die mittlere annualisierte $eGFR_{CKD-EPI}$ -Veränderungsrate betrug in der Galafold-Gruppe -0,40 ml/min/1,73 m² (95 % Konfidenzintervall [KI]: -2,272; 1,478; n=34), verglichen mit -1,03 ml/min/1,73 m² (95 %-KI: -3,636; 1,575; n=18) in der EET-Gruppe. Die mittlere jährliche Rate der $eGFR_{CKD-EPI}$ -Veränderung ab Grundlinie betrug bei den Patienten, die 30 Monate lang mit Galafold behandelt wurden, -1,72 ml/min/1,73 m² (95 %-KI: -2,653; -0,782; n=31).

In der Studie ohne vorhergehende EET sowie der unverblindeten Verlängerungsstudie blieb die Nierenfunktion unter der Behandlung mit Galafold über bis zu 5 Jahre stabil. Nach einer durchschnittlichen Behandlungsdauer von 3,4 Jahren betrug die mittlere annualisierte $eGFR_{CKD-EPI}$ -Veränderungsrate -0,74 ml/min/1,73 m² (95 %-KI: -1,89; 0,40; n=41). Während des anfänglichen 6-monatigen verblindeten placebokontrollierten Zeitraums wurden keine klinisch signifikanten Unterschiede beobachtet.

Linksventrikulärer Massenindex (LVMI)

Nach 18 Monaten der Galafold-Behandlung in der Studie mit vorhergehender EET ergab sich eine statistisch signifikante Senkung des LVMI ($p < 0,05$). Die Ausgangswerte im Galafold-Arm betragen 95,3 g/m² und

92,9 g/m² im EET-Arm, die mittlere Veränderung zum Ausgangswert im LVMi in Monat 18 lag bei -6,6 (95 %-KI: -11,0; -2,1; n=31) für Galafold und -2,0 (95 %-KI: -11,0; 7,0; n=13) für EET. Die Veränderung des LVMi vom Ausgangswert bis Monat 18 (g/m²) betrug bei Patienten mit linksventrikulärer Hypertrophie (Frauen mit Ausgangswert-LVMi > 95 g/m² sowie Männer mit Ausgangswert-LVMi > 115 g/m²) unter Migalastat -8,4 (95 %-KI: -15,7; 2,6; n=13) und unter EET 4,5 (95 %-KI: -10,7; 18,4; n=5). Nach einer 30-monatigen Behandlung mit Galafold betrug die mittlere Veränderung des LVMi vom Ausgangswert -3,8 (95 %-KI: -8,9; 1,3; n=28), und bei Patienten mit linksventrikulärer Hypertrophie bei Studienbeginn betrug die mittlere Veränderung des LVMi vom Ausgangswert -10,0 (95 %-KI: -16,6; -3,3; n=10).

In der Studie ohne vorhergehende EET führte die Behandlung mit Galafold zu einer statistisch signifikanten Senkung des LVMi (p<0,05). Die mittlere Veränderung des LVMi in Monat 18 bis 24 gegenüber dem Ausgangswert betrug -7,7 (95 %-KI: -15,4; -0,01; n=27). Nach der Nachbeobachtung in der unverblindeten Verlängerungsstudie betrug die mittlere Veränderung des LVMi gegenüber dem Ausgangswert in Monat 36 -8,3 (95 %-KI: -17,1; 0,4; n=25) und in Monat 48 -9,1 (95 %-KI: -20,3; 2,0; n=18). Die mittlere Veränderung des LVMi in Monat 18 bis 24 betrug bei Patienten mit linksventrikulärer Hypertrophie bei Studienbeginn (Frauen mit einem LVMi Ausgangswert von > 95 g/m² oder Männer mit einem LVMi Ausgangswert von > 115 g/m²) -18,6 (95 %-KI: -38,2; 1,0; n=8). Nach der Nachbeobachtung in der unverblindeten Verlängerungsstudie betrug die mittlere Veränderung des LVMi gegenüber dem Ausgangswert in Monat 36 bei Patienten mit linksventrikulärer Hypertrophie -30,0 (95 %-KI: -57,9; -2,2; n=4) und in Monat 48 -33,1 (95 %-KI: -60,9; -5,4; n=4). Während des anfänglichen 6-monatigen verblindeten placebokontrollierten Zeitraums wurden keine klinisch signifikanten Unterschiede in Bezug auf den LVMi beobachtet.

Krankheitssubstrat

In der Studie mit vorhergehender EET war der lyso-Gb₃-Spiegel im Plasma bei Patienten mit auf eine Behandlung ansprechenden Mutationen, die während der 30-monatigen Studiendauer mit Galafold behandelt worden waren, leicht erhöht, blieb aber niedrig. Auch bei Patienten unter EET blieb der lyso-Gb₃-Spiegel im Plasma bis zu 18 Monate niedrig.

In der Studie ohne vorhergehende EET wies Galafold bei Patienten mit auf eine Behandlung ansprechenden Mutationen einen signifikanten Rückgang der lyso-Gb₃-Konzentration im Plasma und von GL-3 Ansammlungen in den interstitiellen Kapillaren der Niere auf. Patienten, die in Abschnitt 1 randomisiert der Behandlung mit Galafold zugewiesen wurden, wiesen in Monat 6 eine statistisch signifikante größere Reduktion (\pm SEM) der mittleren GL-3-Ansammlung in den interstitiellen Kapillaren ($-0,25 \pm 0,10$; -39 %) als mit Placebo behandelte Patienten auf ($+0,07 \pm 0,13$; +14 %) (p=0,008). Patienten, die in Abschnitt 1 randomisiert der Behandlung mit Placebo zugewiesen und in Monat 6 (Abschnitt 2) auf Galafold umgestellt wurden, wiesen in Monat 12 ebenfalls eine statistisch signifikante Reduktion der GL-3-Ansammlung in den interstitiellen Kapillaren auf ($-0,33 \pm 0,15$; -58 %) (p=0,014). In zahlreichen Nierenzelltypen wurde über 12 Monate der Behandlung mit Galafold ein qualitativer Rückgang des GL-3-Spiegels in Podozyten, Mesangiumzellen und glomeruläre Endothelzellen beobachtet.

Gesamtbild der klinischen Ergebnisse

In der Studie mit vorhergehender EET zeigte die Analyse des Gesamtbilds der klinischen Ergebnisse in Bezug auf Ereignisse der Nieren, des Herzens sowie zerebrovaskuläre Ereignisse und Tod, dass die Häufigkeit der über 18 Monate beobachteten Ereignisse in der Galafold-Behandlungsgruppe 29 % betrug im Vergleich zu 44 % in der EET-Gruppe. Die Häufigkeit der Ereignisse bei Patienten, die 30 Monate lang mit Galafold behandelt wurden (32 %), war ähnlich, wie in dem 18-monatigen Behandlungsabschnitt.

Von Patienten berichtete Ergebnisse - Bewertungsskala für gastrointestinale Symptome

In der Studie ohne vorhergehende EET wurde mittels Analyse der Bewertungsskala für gastrointestinale Symptome nachgewiesen, dass Galafold im Vergleich zu Placebo von Studienbeginn bis Monat 6 bei Patienten mit Symptomen bei Studienbeginn mit statistisch signifikanten (p<0,05) Verbesserungen in der Subskala Durchfall und in der Subskala Reflux zusammenhing. In der unverblindeten Verlängerungsstudie wurden statistisch signifikante (p<0,05) Verbesserungen ab Studienbeginn in Bezug auf Durchfall und Verdauungsstörungen beobachtet, sowie eine tendenzielle Verbesserung in der Subskala Verstopfung.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittelagentur hat für Galafold eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen bei der Behandlung von Morbus Fabry gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die absolute Bioverfügbarkeit (AUC) für eine orale Einzeldosis mit 150 mg Migalastathydrochlorid oder eine einzelne 2-stündige intravenöse Infusion mit 150 mg betrug ungefähr 75 %. Nach einer oralen Einzeldosis mit 150 mg Migalastathydrochloridlösung betrug die Zeit bis zum Spitzenplasmaspiegel ungefähr 3 Stunden. Die Migalastat-Exposition im Plasma ($AUC_{0-\infty}$) und C_{max} zeigten bei oralen Migalastathydrochlorid-Dosierungen von 50 mg bis 1250 mg einen dosisproportionalen Anstieg.

Im Vergleich zum nüchternen Zustand führte die Gabe von Migalastat mit einer sehr fetthaltigen Mahlzeit, 1 Stunde vor einer sehr fetthaltigen oder leichten Mahlzeit oder 1 Stunde nach einer leichten Mahlzeit zu signifikanten Reduktionen der gesamten Migalastat-Exposition ($AUC_{0-\infty}$) von 37 % bis 42 % und Reduktionen von 15 % bis 40 % der mittleren Spitzen-Migalastat-Exposition (C_{max}). Siehe Abschnitt 4.2.

Verteilung

Bei gesunden Freiwilligen reichte das Verteilungsvolumen (V_z/F) von Migalastat nach ansteigenden oralen Einzeldosen (25-675 mg Migalastathydrochlorid) von 77 bis zu 133 l. Dies deutet auf eine gute Verteilung im Gewebe hin, die höher als das gesamte Körperwasser (42 l) ist. Nach der Gabe von [^{14}C]-Migalastathydrochlorid in einem Konzentrationsbereich von 1 bis 100 μM kam es zu keiner erkennbaren Plasma-Proteinbindung.

Biotransformation

Basierend auf *in vivo*-Daten ist Migalastat ein Substrat von UGT und stellt einen untergeordneten Eliminationsweg dar. Migalastat ist *in vitro* kein Substrat von P-Glykoprotein (P-gP) und es gilt als unwahrscheinlich, dass Migalastat mit Cytochrom P450s wechselwirken würde. Eine pharmakokinetische Studie an gesunden männlichen Freiwilligen mit 150 mg [^{14}C]-Migalastathydrochlorid zeigte, dass 99 % der im Plasma nachgewiesenen radiomarkierten Dosis aus unverändertem Migalastat (77 %) sowie 3 dehydrierten mit O-Glucuronid konjugierten Metaboliten, M1 bis M3 (13 %), bestand. Ungefähr 9 % der gesamten Radioaktivität war unbestimmt.

Elimination

Bei einer pharmakokinetischen Studie an gesunden männlichen Freiwilligen mit 150 mg [^{14}C]-Migalastathydrochlorid wurden ungefähr 77 % der radiomarkierten Dosis im Urin nachgewiesen, wovon 55 % als unverändertes Migalastat ausgeschieden wurden und 4 % als kombinierte Metaboliten M1, M2 und M3. Etwa 5 % der Gesamtradioaktivität der Probe waren unbestimmte Bestandteile. Ungefähr 20 % der gesamten radiomarkierten Dosis wurde mit dem Stuhl ausgeschieden, wobei unverändertes Migalastat den einzigen gemessenen Bestandteil darstellte.

Nach ansteigenden Einzeldosierungen (25-675 mg Migalastathydrochlorid) wurden keine Tendenzen in Bezug auf die Clearance (CL/F) festgestellt. Bei der 150 mg-Dosis betrug die CL/F -Werte 11 bis 14 l/Std. Nach Gabe der gleichen Dosierungen lag die Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$) bei ca. 3-5 Stunden.

Besondere Bevölkerungsgruppen

Patienten mit Niereninsuffizienz

Galafold wurde nicht bei Patienten mit Morbus Fabry untersucht, die eine GFR von weniger als 30 ml/min/1,73 m² aufwiesen. In einer Einzeldosisstudie mit Galafold bei nicht an Morbus Fabry erkrankten Teilnehmern mit verschiedenen Graden der Niereninsuffizienz war die Exposition bei Teilnehmern mit schwerer Niereninsuffizienz um das 4,3-fache erhöht (GFR < 30 ml/min/1,73 m²).

Patienten mit Leberfunktionsstörung

Es wurden keine Studien an Patienten mit Leberfunktionsstörung durchgeführt. Angesichts des Metabolismus und der Ausscheidungswege ist nicht zu erwarten, dass eine verminderte Leberfunktion die Pharmakokinetik von Migalastat beeinflusst.

Ältere Patienten (> 65 Jahre)

Klinische Studien zu Galafold schlossen eine kleine Anzahl an Patienten im Alter von 65 oder mehr Jahren ein. Die Auswirkung des Alters wurde in einer populationspharmakokinetischen Analyse der Plasma-Migalastat-Clearance in der Studienpopulation beurteilt, die zuvor keine EET erhalten hatte. Der Unterschied der Clearance zwischen Fabry-Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren und < 65 Jahren betrug 20 % und wurde als klinisch nicht signifikant betrachtet.

Geschlecht

Die pharmakokinetischen Merkmale von Migalastat unterschieden sich zwischen Männern und Frauen weder bei gesunden Freiwilligen noch bei Patienten mit Morbus Fabry signifikant.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf Studien mit Einmalgabe oder wiederholter Gabe deuten präklinische Studien auf kein bestimmtes Risiko für den Menschen hin, mit Ausnahme einer mit der Migalastat-Behandlung assoziierten vorübergehenden und vollständig reversiblen Infertilität bei männlichen Ratten. Die mit der Migalastat-Behandlung assoziierte Infertilität trat unter klinisch relevanter Exposition auf. Eine vollständige Reversibilität wurde 4 Wochen nach dem Absetzen beobachtet. Ähnliche Ergebnisse wurden präklinisch nach der Behandlung mit anderen Iminozuckern festgestellt. In der embryo-fetalen Toxizitätsstudie an Kaninchen wurden Befunde wie embryo-fetaler Tod, Verringerung des mittleren fetalen Gewichts, verzögerte Ossifikation und leicht erhöhte Inzidenz kleinerer Skelettanomalien nur unter mit maternaler Toxizität assoziierten Dosierungen beobachtet.

In einer 104-wöchigen Karzinogenitätsstudie an Ratten traten bei einem 19-fach höheren Dosisniveau als der Exposition (AUC) unter der klinisch wirksamen Dosis bei männlichen Tieren vermehrt Inselzelladenome des Pankreas auf. Es handelt sich hierbei um einen häufigen spontanen Tumor bei *ad libitum*-gefütterten männlichen Ratten. In Abwesenheit ähnlicher Befunde bei weiblichen Tieren, keinen Befunden aus Testreihen hinsichtlich der Genotoxizität oder in der Karzinogenitätsstudie mit Tg.rasH2-Mäusen sowie in Abwesenheit präneoplastischer Befunde des Pankreas bei Nagetieren oder Affen wird diese Beobachtung als nicht mit der Behandlung in Zusammenhang stehend angesehen, und ihre Relevanz für Menschen ist unbekannt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt

Vorverkleisterte Stärke (Mais)

Magnesiumstearat

Kapselhülle

Gelatine

Titandioxid (E171)

Indigotin (E132)

Drucktinte
Schellack
Eisen(II,III)-oxid
Kaliumhydroxid

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC- / PCTFE- / PVC- / Al-Blisterpackung.
Packungsgröße von 14 Kapseln.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Amicus Therapeutics UK Ltd,
Phoenix House,
Oxford Road,
Tatling End,
Gerrards Cross,
Buckinghamshire
SL9 7AP
Vereinigtes Königreich
Tel: +44 1753 888 567
Fax: +44 1753 437 192
E-Mail: info@amicusrx.co.uk

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/15/1082/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

26. Mai 2016

10. STAND DER INFORMATION

TT. Monat JJJJ

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Portadown, Craigavon
BT63 5UA
Vereinigtes Königreich

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsbericht für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können, oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Galafold 123 mg Hartkapseln
Migalastat

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Kapsel enthält Migalastat-Hydrochlorid, entsprechend 123 mg Migalastat.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

14 Hartkapseln

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Sie dürfen mindestens 2 Stunden vor und 2 Stunden nach der Einnahme Ihres Arzneimittels nichts essen, um mindestens 4 Stunden lang nüchtern zu sein. Immer zur gleichen Uhrzeit einnehmen.
Die Kapsel im Ganzen schlucken. Kapseln nicht zerteilen, zerkleinern oder zerkaugen.
Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

Jeden zweiten Tag eine Galafold-Kapsel einnehmen und an den Tagen, an denen Galafold nicht eingenommen wird, jeweils den perforierten Kreis auf dem Streifen der Blisterpackung durchstechen.

Anweisungen zum Öffnen

1. Die Lasche links **DRÜCKEN** und halten
2. Streifen rechts **HERAUSZIEHEN**
3. Kapsel durch die Folie **DRÜCKEN**
4. Streifen zurück in den Halter **SCHIEBEN**

Um die Packungsbeilage abzurufen, scannen Sie den nachstehenden Code.



+ www.galafoldpi.de

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN BEI DER AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEBEENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Amicus Therapeutics UK Ltd
Phoenix House,
Oxford Road,
Tatling End,
Gerards Cross,
Buckinghamshire
SL9 7AP
Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/15/1082/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Galafold 123 mg Hartkapseln

MINDESTANGABEN AUF DER ZWISCHENVERPACKUNG

STREIFEN DER BLISTERPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Galafold 123 mg Hartkapseln
Migalastat

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Amicus Therapeutics UK Ltd

3. VERFALLDATUM

verwendbar bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. WEITERE ANGABEN

Weitere Anweisungen siehe Packungsbeilage.

An den Tagen, an denen Galafold nicht eingenommen wird, jeweils den perforierten Kreis durchstechen.

Galafold muss jeden zweiten Tag eingenommen werden.

Datum des Einnahmebeginns:

MINDESTANGABEN AUF ZWISCHENVERPACKUNGEN

FOLIE DER BLISTERPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

3. VERFALLDATUM

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Galafold 123 mg Hartkapseln Migalastat

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dazu beitragen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen siehe Ende Abschnitt 4.

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

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

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Galafold und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Galafold beachten?
3. Wie ist Galafold einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Galafold aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Galafold und wofür wird es angewendet?

Galafold enthält den Wirkstoff Migalastat.

Dieses Arzneimittel wird zur langfristigen Behandlung von Morbus Fabry bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von 16 Jahren oder älter mit bestimmten Genmutationen (Veränderungen) angewendet.

Morbus Fabry wird durch einen Mangel oder einen Defekt eines Enzyms verursacht, das als Alpha-Galactosidase A (α -Gal A) bezeichnet wird. Je nach Art der Mutation (Veränderung) des Gens, das α -Gal A produziert, funktioniert das Enzym entweder nicht ordnungsgemäß oder es fehlt vollständig. Dieser Enzymdefekt führt zu abnormen Ablagerungen eines als Globotriaosylceramid (GL-3) bezeichneten Fettstoffs in den Nieren, dem Herzen und anderen Organen. Dies führt zu den Symptomen von Morbus Fabry.

Dieses Arzneimittel stabilisiert das Enzym, welches Ihr Körper auf natürlichem Wege produziert, damit es die in Ihren Zellen und Geweben angesammelte Menge GL-3 besser abbauen kann.

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

Galafold darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Migalastat oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Galafold einnehmen, wenn Sie zurzeit eine Enzyersatztherapie einnehmen. Sie sollten Galafold nicht einnehmen, wenn Sie gleichzeitig eine Enzyersatztherapie erhalten.

Ihr Arzt wird Ihren Gesundheitszustand und die Wirksamkeit Ihres Arzneimittels während der Einnahme von Galafold alle 6 Monate überprüfen. Wenn sich Ihr Gesundheitszustand verschlechtert, wird Ihr Arzt die Weiterbehandlung überprüfen oder gegebenenfalls abbrechen.

Kinder und Jugendliche

Dieses Arzneimittel wurde nicht bei Kindern und Jugendlichen im Alter von unter 16 Jahren untersucht, daher konnte die Sicherheit und Wirksamkeit in dieser Altersgruppe nicht bestimmt werden.

Einnahme von Galafold zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen, da bestimmte andere Arzneimittel die Menge von Galafold in Ihrem Körper erhöhen oder senken können.

Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit

Schwangerschaft

Die Erfahrung mit diesem Arzneimittel bei schwangeren Frauen ist sehr begrenzt. Wenn Sie schwanger sind bzw. wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, sprechen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal. Während der Einnahme von Galafold sollten Sie eine wirksame Verhütungsmethode anwenden.

Stillzeit

Falls Sie stillen, nehmen Sie dieses Arzneimittel nicht ein, bevor Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal gesprochen haben. Es ist nicht bekannt, ob dieses Arzneimittel in die Muttermilch übergeht. Ihr Arzt wird entscheiden, ob Sie abstillen oder das Arzneimittel vorübergehend absetzen müssen.

Fortpflanzungsfähigkeit bei Männern

Es ist bislang nicht bekannt, ob dieses Arzneimittel die Fortpflanzungsfähigkeit von Männern beeinflusst. Die Auswirkung von Galafold auf die Fortpflanzungsfähigkeit beim Menschen wurde nicht untersucht.

Fortpflanzungsfähigkeit bei Frauen

Es ist bislang nicht bekannt, ob dieses Arzneimittel die Fortpflanzungsfähigkeit von Frauen beeinflusst.

Falls Sie schwanger werden möchten, fragen Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es ist unwahrscheinlich, dass dieses Arzneimittel Ihre Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflusst.

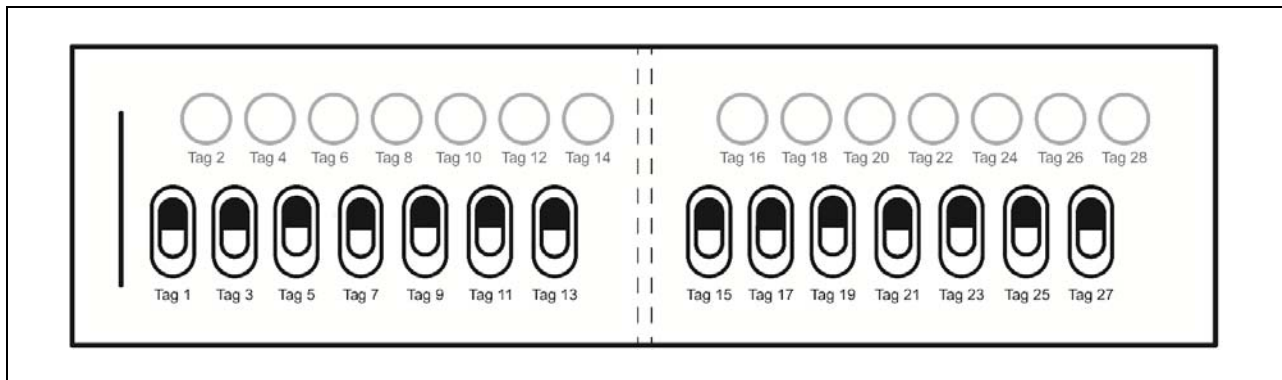
3. Wie ist Galafold einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt, Apotheker oder medizinischem Fachpersonal ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt, Apotheker oder medizinischem Fachpersonal nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Nehmen Sie jeden zweiten Tag zur gleichen Uhrzeit eine Kapsel ein. Nehmen Sie Galafold nicht an zwei aufeinander folgenden Tagen ein.

Nehmen Sie mindestens 2 Stunden vor und 2 Stunden nach der Einnahme Ihres Arzneimittels keine Nahrung zu sich. Dieses mindestens 4-stündige Nüchternsein um den Einnahmezeitpunkt Ihres Arzneimittels herum ist erforderlich, damit Ihr Körper das Arzneimittel vollständig aufnehmen kann. Sie dürfen in diesem Zeitraum klare Flüssigkeiten, einschließlich kohlenensäurehaltiger Getränke, zu sich nehmen.

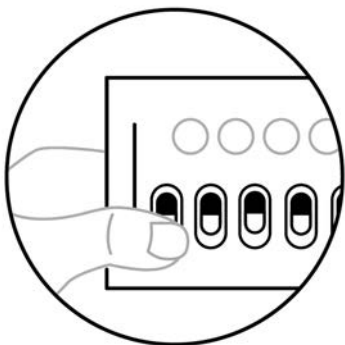
Schlucken Sie die Kapsel im Ganzen. Zerteilen, zerkleinern oder kauen Sie sie nicht.



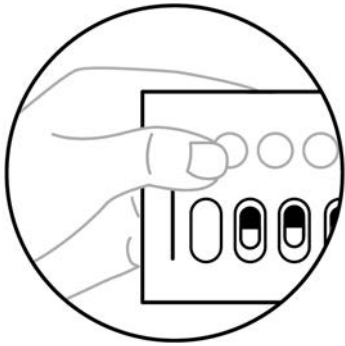
Ein Galafold-Streifen der Blisterpackung = 14 Hartkapseln = 28 Behandlungstage



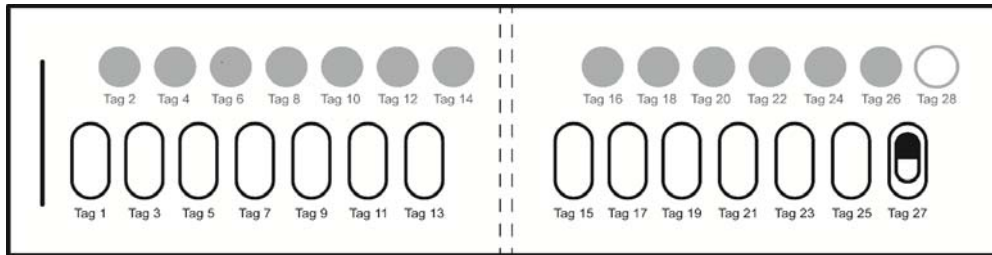
Schreiben Sie am ersten Tag, an dem Sie dieses Arzneimittel aus einem neuen Streifen der Blisterpackung herausnehmen, das Datum auf den Streifen der Blisterpackung.



Stanzten Sie dann die ganz linke Kapsel mit der Beschriftung „Tag 1“ aus.



Drücken Sie am nächsten Tag den perforierten weißen Kreis heraus. Dies wird Ihnen helfen, einen Überblick darüber zu behalten, an welchem Tag Sie das Arzneimittel nicht eingenommen haben. Sie sollten Galafold an jedem zweiten Tag einmal einnehmen.



Nach Tag 2 bewegen Sie sich auf dem Streifen der Blisterpackung nach rechts. Wechseln Sie täglich zwischen der Einnahme einer Kapsel an ungeraden Tagen und dem Herausstanzen eines perforierten weißen Kreises an geraden Tagen über einen Zeitraum von einschließlich 28 Tagen.

Wenn Sie eine größere Menge von Galafold eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie mehr Kapseln eingenommen haben, als Sie sollten, sollten Sie die Einnahme abbrechen und Ihren Arzt verständigen. Sie können Kopfschmerzen bekommen und Ihnen kann schwindelig werden.

Wenn Sie die Einnahme von Galafold vergessen haben

Wenn Sie die Einnahme Ihrer Kapsel zur üblichen Uhrzeit vergessen haben, sich aber zu einem späteren Zeitpunkt daran erinnern, können Sie die Kapsel nur dann noch einnehmen, wenn seit der normalen Einnahmezeit nicht mehr als 12 Stunden vergangen sind. Sind mehr als 12 Stunden vergangen, nehmen Sie Galafold erst wieder am nächsten geplanten Dosierungstag zu der entsprechenden Uhrzeit gemäß dem Dosierungsschema jeden zweiten Tag ein. Nehmen Sie nicht zwei Kapseln ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie die Einnahme von Galafold abbrechen

Brechen Sie die Einnahme dieses Arzneimittels nicht ab, ohne dies mit Ihrem Arzt zu besprechen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

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

Sehr häufig: kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen

- Kopfschmerzen

Häufig: kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen

- Herzklopfen (Palpitationen)
- Schwindel

- Durchfall (Diarrhoe)
- Übelkeit (Nausea)
- Bauchschmerzen
- Verstopfung
- Mundtrockenheit
- Stuhldrang
- Verdauungsstörungen (Dyspepsie)
- Müdigkeit
- Erhöhte Kreatinkinasewerte im Blut
- Gewichtszunahme
- Muskelspasmen
- Muskelschmerzen (Myalgie)
- Schmerzhaft verspannter Hals (Torticollis)
- Kribbeln in den Gliedmaßen (Parästhesie)
- Benommenheit
- Verminderung der Berührungs- und Drucksensibilität (Hypästhesie)
- Depression
- Eiweiß im Urin (Proteinurie)
- Kurzatmigkeit (Dyspnoe)
- Nasenbluten (Epistaxis)
- Hautausschlag
- Andauernder Juckreiz (Pruritus)
- Schmerzen

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über **das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem** anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Galafold aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und der Blisterpackung nach „verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Galafold enthält

- Der Wirkstoff ist Migalastat. Jede Kapsel enthält Migalastat-Hydrochlorid, entsprechend 123 mg Migalastat.
- Die sonstigen Bestandteile sind:

Kapselinhalt: Vorverkleisterte Stärke (Mais) und Magnesiumstearat
Kapselhülle: Gelatine, Titandioxid und Indigotin
Drucktinte: Schellack, Eisen(II,III)-oxid und Kaliumhydroxid

Wie Galafold aussieht und Inhalt der Packung

Blickdichte, blaue und weiße Hartkapseln mit Aufschrift „A1001“ ; in schwarzer Tinte; sie enthalten ein weißes bis hellbraunes Pulver.

Galafold ist in einer Packung als Blisterpackung mit 14 Kapseln erhältlich.

Pharmazeutischer Unternehmer

Amicus Therapeutics UK Ltd
Phoenix House,
Oxford Road,
Tatling End,
Gerards Cross,
Buckinghamshire
SL9 7AP
Vereinigtes Königreich
Tel. +44 1753 888 567
Fax +44 1753 437 192
E-Mail info@amicusrx.co.uk

Hersteller

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Portadown, Craigavon
BT63 5UA
Vereinigtes Königreich

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung (wenn Sie Ihren Amicus-Ansprechpartner telefonisch nicht erreichen können, dann kontaktieren Sie das Unternehmen bitte anhand der nachfolgend aufgeführten E-Mail-Adresse):

België/Belgique/Belgien

Amicus Therapeutics, UK Ltd
Tél/Tel: 080079245
E-Mail: MedInfo@amicusrx.com

Lietuva

Amicus Therapeutics, UK Ltd
Tel: 880033167
E-Mail: MedInfo@amicusrx.com

България

Amicus Therapeutics, UK Ltd
Тел.: 008001113214
E-Mail: MedInfo@amicusrx.com

Luxembourg/Luxemburg

Amicus Therapeutics, UK Ltd
Tél/Tel: 80027003
E-Mail: MedInfo@amicusrx.com

Česká republika

Amicus Therapeutics, UK Ltd
Tel: 800142207
E-Mail: MedInfo@amicusrx.com

Magyarország

Amicus Therapeutics, UK Ltd
Tel.: 0680021202
E-Mail: MedInfo@amicusrx.com

Danmark

Amicus Therapeutics, UK Ltd
Tlf: 80253262
E-Mail: MedInfo@amicusrx.com

Malta

Amicus Therapeutics, UK Ltd
Tel: 80062674
E-Mail: MedInfo@amicusrx.com

Deutschland

Amicus Therapeutics GmbH
Tel: + 49 89 2488 798 10 und 0800 000 2038
E-Mail: MedInfo@amicusrx.com

Eesti

Amicus Therapeutics, UK Ltd
Tel: 8000111911
E-Mail: MedInfo@amicusrx.com

Ελλάδα

Amicus Therapeutics, UK Ltd
Τηλ: 00800126169
E-Mail: MedInfo@amicusrx.com

España

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

France

Amicus Therapeutics SAS
Tél: + 33 800 906 788
E-Mail: MedInfo@amicusrx.com

Hrvatska

Amicus Therapeutics, UK Ltd
Tel: 0800222452
E-Mail: MedInfo@amicusrx.com

Ireland

Amicus Therapeutics, UK Ltd
Tel: 1800936230
E-Mail: MedInfo@amicusrx.com

Ísland

Amicus Therapeutics, UK Ltd
Sími: 8007634
E-Mail: MedInfo@amicusrx.com

Italia

Amicus Therapeutics S.r.l.
Tel: 800795572
E-Mail: MedInfo@amicusrx.com

Κύπρος

Amicus Therapeutics, UK Ltd
Τηλ: 80097595
E-Mail: MedInfo@amicusrx.com

Latvija

Amicus Therapeutics, UK Ltd
Tel: 80005391
E-Mail: MedInfo@amicusrx.com

Nederland

Amicus Therapeutics BV
Tel: + 31 20 235 8510 und 0800 0228399
E-Mail: MedInfo@amicusrx.com

Norge

Amicus Therapeutics, UK Ltd
Tlf: 80013837
E-Mail: MedInfo@amicusrx.com

Österreich

Amicus Therapeutics, UK Ltd
Tel: 0800005475
E-Mail: MedInfo@amicusrx.com

Polska

Amicus Therapeutics, UK Ltd
Tel.: 008001215475
E-Mail: MedInfo@amicusrx.com

Portugal

Amicus Therapeutics, UK Ltd
Tel: 800812531
E-Mail: MedInfo@amicusrx.com

România

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

Slovenija

Amicus Therapeutics, UK Ltd
Tel: 080081794
E-Mail: MedInfo@amicusrx.com

Slovenská republika

Amicus Therapeutics, UK Ltd
Tel: 0800002437
E-Mail: MedInfo@amicusrx.com

Suomi/Finland

Amicus Therapeutics, UK Ltd
Puh/Tel: 0800917780
E-Mail: MedInfo@amicusrx.com

Sverige

Amicus Therapeutics, UK Ltd
Tel: 020795493
E-Mail: MedInfo@amicusrx.com

United Kingdom

Amicus Therapeutics, UK Ltd
Tel: 08082346864 und +44 175 3888 567
E-Mail: MedInfo@amicusrx.com

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar. Sie finden dort auch Links zu anderen Internetseiten über seltene Erkrankungen und Behandlungen.