

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Galafold 123 mg, gélules

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule contient 123 mg de migalastat, sous forme de chlorhydrate de migalastat. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule

Gélule de taille 2 (6,4 x 18,0 mm) avec coiffe bleu opaque et corps blanc opaque portant l'inscription noire «A1001» et contenant une poudre blanche à brun clair.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Galafold est indiqué dans le traitement à long terme des adultes et des adolescents âgés de 16 ans et plus qui présentent un diagnostic confirmé de maladie de Fabry (déficit en α -galactosidase A) et qui sont porteurs d'une mutation sensible (voir les tableaux dans la rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Galafold doit être mis en place et supervisé par des médecins spécialistes expérimentés dans le diagnostic et le traitement de la maladie de Fabry. Galafold n'est pas destiné à être utilisé en association avec un traitement enzymatique substitutif (voir rubrique 4.4).

Posologie

La posologie recommandée chez l'adulte et l'adolescent âgé de 16 ans et plus est de 123 mg de migalastat (une gélule) un jour sur deux à heure fixe.

Dose oubliée

Galafold ne doit pas être pris pendant 2 jours consécutifs. En cas d'omission d'une prise pendant une journée entière, le patient ne doit prendre la dose de Galafold omise que si moins de 12 heures se sont écoulées depuis l'heure de prise prévue de la dose. Si plus de 12 heures se sont écoulées, le patient doit recommencer à prendre Galafold au jour et à l'heure initialement prévus pour la dose suivante, en suivant le schéma posologique d'une prise tous les deux jours.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Galafold chez les enfants âgés de 0 à 15 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Populations particulières

Personnes âgées

Aucune modification de posologie liée à l'âge n'est nécessaire (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

Galafold n'est pas recommandé chez les patients atteints de la maladie de Fabry dont le DFG estimé est inférieur à 30 ml/min/1.73 m² (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucune adaptation de la dose de Galafold n'est nécessaire chez les patients insuffisants hépatiques (voir rubrique 5.2).

Mode d'administration

Administration par voie orale. L'exposition au Galafold diminue d'environ 40 % en cas de prise avec des aliments, Par conséquent, aucun aliment ne doit être consommé pendant au moins 2 heures avant et 2 heures après la prise de Galafold pour ménager une période de jeûne de 4 heures au minimum. Des liquides clairs, y compris des boissons gazeuses, peuvent être consommés durant cette période. Galafold doit être pris un jour sur deux au même moment de la journée afin de garantir des bénéfices optimaux pour le patient.

Les gélules doivent être avalées entières. Les gélules ne doivent pas être coupées, écrasées ou mâchées.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Il est recommandé de surveiller régulièrement la fonction rénale, les paramètres échocardiographiques et les marqueurs biochimiques (tous les 6 mois) des patients chez lesquels un traitement par Galafold a été instauré ou qui passent sous Galafold. En cas d'aggravation clinique significative, une évaluation clinique plus approfondie ou un arrêt du traitement par Galafold doit être envisagé.

Galafold n'est pas indiqué chez les patients porteurs de mutations non sensibles (voir rubrique 5.1).

Aucune baisse de la protéinurie n'a été observée chez les patients traités par Galafold.

Galafold n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère définie par un DFG inférieur à 30 ml/min/1,73 m² (voir rubrique 5.2).

Des données limitées suggèrent que l'administration concomitante d'une dose unique de Galafold et d'un traitement enzymatique substitutif standard par perfusion multiplie l'exposition à l'agalsidase par un facteur pouvant atteindre 5. Cette étude indique aussi que l'agalsidase n'a pas d'effet sur la pharmacocinétique du migalastat. Galafold n'est pas destiné à être utilisé en association avec un traitement enzymatique substitutif.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

D'après les données *in vitro*, le migalastat n'est pas un inducteur du CYP1A2, 2B6 ou 3A4. En outre, le migalastat n'est pas un inhibiteur ou un substrat du CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, ou 3A4/5. Le migalastat n'est pas un substrat de MDR1 ou de BCRP, et il n'est pas un inhibiteur des transporteurs d'efflux humains BCRP, MDR1 ou BSEP. Le migalastat n'est pas non plus un substrat

de MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3 ou OCT2, ni un inhibiteur des transporteurs d'influx humains OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1, ou MATE2-K.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/ Contraception chez les hommes et les femmes

Galafold n'est pas recommandé chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

Grossesse

Il existe des données limitées sur l'utilisation de Galafold chez la femme enceinte. Chez le lapin, une toxicité sur le développement a été observée uniquement à des doses maternotoxiques (voir rubrique 5.3). Galafold n'est pas recommandé pendant la grossesse.

Allaitement

On ne sait pas si Galafold est sécrété dans le lait maternel. Cependant, l'excrétion du migalastat a été mise en évidence dans le lait de rates allaitantes. Par conséquent, un risque d'exposition au migalastat pour les nouveau-nés/nourrissons allaités ne peut être exclu. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement, soit d'interrompre Galafold en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la mère.

Fertilité

Les effets de Galafold sur la fertilité humaine n'ont pas été étudiés. Une infertilité transitoire et entièrement réversible chez les rats mâles a été associée au traitement par migalastat à toutes les doses évaluées. Une réversibilité complète a été observée 4 semaines après l'arrêt du traitement. Des observations similaires ont été déclarées en phase préclinique après traitement par d'autres iminosucres (voir rubrique 5.3). Le migalastat n'a pas affecté la fertilité des rates.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Galafold n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

L'effet indésirable le plus fréquent était les céphalées, déclarés chez environ 10 % des patients ayant reçu Galafold.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les fréquences sont définies comme suit: très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont classés par ordre de fréquence décroissant dans chaque classe de systèmes d'organes.

Tableau 1 : Effets indésirables sous Galafold lors des essais cliniques

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent
Affections psychiatriques		Dépression
Affections du système nerveux	Maux de tête	Paresthésies Sensations vertigineuses Hypoesthésies

Affections de l'oreille et du labyrinthe		Vertiges
Affections cardiaques		Palpitations
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Dyspnée Epistaxis
Affections gastro-intestinales		Diarrhées Nausées Douleurs abdominales Constipation Sécheresse de la bouche Défécation impérieuse Dyspepsie
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Éruption cutanée Prurit
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Spasmes musculaires Myalgies Torticolis Extrémités douloureuses
Affections du rein et des voies urinaires		Protéinurie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Fatigue Douleur
Investigations		Augmentation de la créatine phosphokinase sanguine Prise de poids

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

En cas de surdosage, une prise en charge médicale globale est recommandée. Les céphalées et les sensations vertigineuses sont les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec des doses de Galafold pouvant atteindre 1 250 mg et 2 000 mg, respectivement.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: divers médicaments des voies digestives et du métabolisme ; code ATC: A16AX14

La maladie de Fabry est une maladie de surcharge lysosomale progressive liée au chromosome X qui touche les hommes et les femmes. Les mutations du gène *GLA* à l'origine de la maladie de Fabry entraînent un déficit de l'enzyme lysosomale α -galactosidase A (α Gal A) nécessaire pour le métabolisme des substrats glycosphingolipidiques (par ex. GL-3, lyso-Gb₃). La réduction de l'activité de l' α -Gal A est donc associée à une accumulation progressive de substrats dans des organes et des tissus vulnérables, ce qui entraîne la morbidité et la mortalité associées à la maladie de Fabry.

Mécanisme d'action

Certaines mutations du gène *GLA* peuvent conduire à la production de formes mutantes instables et anormalement repliées de l' α -Gal A. Le migalastat est un chaperon pharmacologique conçu pour se fixer de manière sélective et réversible avec une forte affinité sur les sites actifs de certaines formes mutantes de l' α -Gal A, dont les génotypes sont définis comme étant des mutations sensibles. La fixation du migalastat stabilise ces formes mutantes de l' α -Gal A dans le réticulum endoplasmique et facilite leur transfert vers les lysosomes. Une fois dans les lysosomes, la dissociation du migalastat rétablit l'activité de l' α -Gal A, entraînant le catabolisme du GL-3 et des substrats associés.

Les mutations du gène *GLA* sensibles et non sensibles au traitement par Galafold sont présentées respectivement dans les tableaux 2 et 3 ci-dessous. Les mutations du gène *GLA* sont également accessibles aux professionnels de santé à l'adresse suivante www.galafoldamenabilitytable.com.

Les modifications des nucléotides listées représentent des modifications potentielles de la séquence d'ADN qui ont pour conséquence la mutation de l'acide aminé. La mutation de l'acide aminé (modification de la séquence des protéines) est plus pertinente lorsqu'on en détermine la sensibilité. En cas de double mutation sur le même chromosome (chez les hommes et les femmes), le patient est considéré comme sensible si cette double mutation est répertoriée dans le tableau 2 (par ex. D55V/Q57L). Si une double mutation est présente sur différents chromosomes (seulement chez les femmes), le patient est considéré comme sensible si l'une des deux mutations est répertoriée dans le tableau 2.

Tableau 2: Mutations sensibles à Galafold (migalastat)

Modification d'un nucléotide	Modification d'un nucléotide	Modification de la séquence d'une protéine
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 ou c.70T>A	c.T70C ou c.T70A	W24R
c.70T>G	c.T70G	W24G
c.72G>C ou c.72G>T	c.G72C ou 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 ou c.102T>A	c.T102G ou c.T102A	N34K
c.103G>C ou c.103G>A	c.G103C ou 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 ou c.108G>T	c.G108C ou c.G108T	L36F

Tableau 2: Mutations sensibles à Galafold (migalastat)

Modification d'un nucléotide	Modification d'un nucléotide	Modification de la séquence d'une protéine
c.109G>A	c.G109A	A37T
c.110C>T	c.C110T	A37V
c.122C>T	c.C122T	T41I
c.124A>C ou c.124A>T	c.A124C ou 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 ou c.126G>C ou c.126G>T	c.G126A ou c.G126C ou c.G126T	M42I
c.137A>C	c.A137C	H46P
c.142G>C	c.G142C	E48Q
c.152T>A	c.T152A	M51K
c.153G>A ou c.153G>T ou c.153G>C	c.G153A ou c.G153T ou 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 ou c.207C>G	c.C207A ou c.C207G	F69L
c.214A>G	c.A214G	M72V
c.216G>A ou c.216G>T ou c.216G>C	c.G216A ou c.G216T ou 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 ou c.261G>T	c.G261C ou c.G261T	E87D
c.265C>T	c.C265T	L89F
c.272T>C	c.T272C	I91T
c.288G>A ou c.288G>T ou c.288G>C	c.G288A ou c.G288T ou c.G288C	M96I
c.289G>C	c.G289C	A97P
c.290C>T	c.C290T	A97V

Tableau 2: Mutations sensibles à Galafold (migalastat)

Modification d'un nucléotide	Modification d'un nucléotide	Modification de la séquence d'une protéine
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 ou c.339T>A ou c.339T>G	c.T337C ou c.T339A ou 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 ou c.408T>G	c.T408A ou 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 ou c.471G>T	c.G471C ou 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 ou c.525C>A	c.C525G ou 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

Tableau 2: Mutations sensibles à Galafold (migalastat)

Modification d'un nucléotide	Modification d'un nucléotide	Modification de la séquence d'une protéine
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 ou c.561G>A ou c.561G>C	c.G561T ou c.G561A ou 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 ou c.609G>T	c.G609C ou 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 ou c.687T>G	c.T687A ou c.T687G	F229L
c.695T>C	c.T695C	I232T

Tableau 2: Mutations sensibles à Galafold (migalastat)

Modification d'un nucléotide	Modification d'un nucléotide	Modification de la séquence d'une protéine
c.713G>A	c.G713A	S238N
c.716T>C	c.T716C	I239T
c.720G>C ou c.720G>T	c.G720C ou 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 ou c.729G>T	c.G729C ou 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 ou c.747C>A	c.C747G ou 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 ou c.772G>A	c.G772C ou 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 ou c.831G>C	c.G831T ou c.G831C	W277C
c.832A>T	c.A832T	N278Y
c.835C>G	c.C835G	Q279E
c.838C>A	c.C838A	Q280K
c.840A>T ou c.840A>C	c.A840T ou c.A840C	Q280H

Tableau 2: Mutations sensibles à Galafold (migalastat)

Modification d'un nucléotide	Modification d'un nucléotide	Modification de la séquence d'une protéine
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 ou c.868A>T	c.A868C ou c.A868T	M290L
c.869T>C	c.T869C	M290T
c.870G>A ou c.870G>C ou c.870G>T	c.G870A ou c.G870C ou 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 ou c.886A>C	c.A886T ou c.A886C	M296L
c.887T>C	c.T887C	M296T
c.888G>A ou c.888G>T ou c.888G>C	c.G888A ou c.G888T ou c.G888C	M296I
c.893A>G	c.A893G	N298S
c.897C>G ou c.897C>A	c.C897G ou 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 ou c.924A>C	c.A924T ou 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 ou c.936G>C	c.G936T ou 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

Tableau 2: Mutations sensibles à Galafold (migalastat)

Modification d'un nucléotide	Modification d'un nucléotide	Modification de la séquence d'une protéine
c.962A>G	c.A962G	Q321R
c.962A>T	c.A962T	Q321L
c.963G>C ou c.963G>T	c.G963C ou c.G963T	Q321H
c.964G>A	c.G964A	D322N
c.964G>C	c.G964C	D322H
c.966C>A ou c.966C>G	c.C966A ou c.C966G	D322E
c.968C>G	c.C968G	P323R
c.973G>A	c.G973A	G325S
c.973G>C	c.G973C	G325R
c.978G>C ou c.978G>T	c.G978C ou 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 ou c.1074G>C	c.G1074T ou 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

Tableau 2: Mutations sensibles à Galafold (migalastat)

Modification d'un nucléotide	Modification d'un nucléotide	Modification de la séquence d'une protéine
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

Les mutations non sensibles au traitement par Galafold sont présentées dans le tableau 3 ci-dessous.

La mention INCONNU dans la colonne « Modification de la séquence d'une protéine » indique que les modifications de la séquence d'une protéine causées par les mutations ne peuvent pas être directement dues aux modifications de nucléotides, et qu'elles doivent être déterminées expérimentalement. Dans ce cas, les points d'interrogation entre parenthèses indiquent que les modifications ainsi fournies n'ont pas été confirmées expérimentalement et qu'elles pourraient être erronées.

Tableau 3: Mutations non sensibles à Galafold (migalastat)

Modification d'un nucléotide	Modification d'un nucléotide	Modification de la séquence d'une protéine
c.1A>C ou c.1A>T	c.A1C ou 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 ou c.3G>T ou c.3G>C	c.G3A ou c.G3T ou 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 ou c.72G>A	c.G71A ou c.G72A	W24X

Tableau 3: Mutations non sensibles à Galafold (migalastat)

Modification d'un nucléotide	Modification d'un nucléotide	Modification de la séquence d'une protéine
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 ou c.132G>A	c.G131A ou c.G132A	W44X
c.132G>T ou c.132G>C	c.G132T ou c.G132C	W44C
c.134T>C	c.T134C	L45P
c.134T>G	c.T134G	L45R
c.134_138delTGCACinsGCTCG	c.134_138delTGCACinsGCTCG	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 ou c.139T>A	c.T139C ou c.T139A	W47R
c.139T>G	c.T139G	W47G
c.140G>A ou c.141G>A	c.G140A ou c.G141A	W47X
c.140G>T	c.G140T	W47L
c.141G>C ou c.141G>T	c.G141C ou c.G141T	W47C
c.142G>A	c.G142A	E48K
c.144G>T ou c.144G>C	c.G144T ou 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 ou c.155G>C	c.T154A ou 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 ou c.167G>C	c.T166A ou c.G167C	C56S
c.168C>A	c.C168A	C56X
c.187T>C	c.T187C	C63R
c.188G>A	c.G188A	C63Y
c.187T>A ou c.188G>C	c.T187A ou c.G188C	C63S
c.194G>C (site d'épissage putatif)	c.G194C (site d'épissage putatif)	INCONNU (S65T)
c.194G>T (site d'épissage putatif)	c.G194T (site d'épissage putatif)	INCONNU (S65I)
c.196G>C	c.G196C	E66Q
c.[196G>C; 1061T>A]	c.G196C/T1061A	E66Q/I354K
c.202C>T	c.C202T	L68F

Tableau 3: Mutations non sensibles à Galafold (migalastat)

Modification d'un nucléotide	Modification d'un nucléotide	Modification de la séquence d'une protéine
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 ou c.228G>A ou c.228G>T	c.G228C ou c.G228A ou c.G228T	M76I
c.233C>G ou c.233C>A	c.C233G ou c.C233A	S78X
c.235G>T	c.G235T	E79X
c.241T>C ou c.241T>A	c.T241C ou c.T241A	W81R
c.242G>A ou c.243G>A	c.G242A ou c.G243A	W81X
c.242G>C	c.G242C	W81S
c.243G>T ou c.243G>C	c.G243T ou c.G243C	W81C
c.244A>T	c.A244T	K82X
c.256T>G	c.T256G	Y86D
c.256T>C	c.T256C	Y86H
c.257A>G	c.A257G	Y86C
c.258T>G ou c.258T>A	c.T258G ou 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
c.268T>C	c.T268C	C90R
c.269G>A	c.G269A	C90Y
c.270C>A	c.C270A	C90X
c.274G>C	c.G274C	D92H
c.274G>A	c.G274A	D92N
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 ou c.279C>A	c.C279G ou c.C279A	D93E
c.280T>G	c.T280G	C94G
c.280T>A ou c.281G>C	c.T280A ou c.G281C	C94S
c.[280T>A; 281G>C]	c.T280A/G281C	C94T
c.281G>A	c.G281A	C94Y
c.281G>T	c.G281T	C94F
c.283T>G	c.T283G	W95G
c.284G>A ou c.285G>A	c.G284A ou c.G285A	W95X
c.284G>T	c.G284T	W95L
c.284G>C	c.G284C	W95S
c.285G>T ou c.285G>C	c.G285T ou c.G285C	W95C
c.295C>T	c.C295T	Q99X
c.299G>A	c.G299A	R100K
c.299G>C	c.G299C	R100T
c.305C>G ou c.305C>A	c.C305G ou c.C305A	S102X
c.307G>C	c.G307C	E103Q

Tableau 3: Mutations non sensibles à Galafold (migalastat)

Modification d'un nucléotide	Modification d'un nucléotide	Modification de la séquence d'une protéine
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 ou c.369T>A	c.T369G ou 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 ou c.394G>C	c.G394A ou 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 ou c.402T>A	c.T402G ou c.T402A	Y134X
c.406G>C	c.G406C	D136H
c.406G>T	c.G406T	D136Y
c.412G>A ou c.412G>C	c.G412A ou 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 ou c.439G>C	c.G439A ou c.G439C	G147R
c.440G>A	c.G440A	G147E
c.443G>A	c.G443A	S148N

Tableau 3: Mutations non sensibles à Galafold (migalastat)

Modification d'un nucléotide	Modification d'un nucléotide	Modification de la séquence d'une protéine
c.442A>C ou c.444T>A ou c.444T>G	c.A442C ou c.T444A ou c.T444G	S148R
c.453C>G ou c.453C>A	c.C453G ou c.C453A	Y151X
c.456C>A ou c.456C>G	c.C456A ou c.C456G	Y152X
c.463G>C	c.G463C	D155H
c.467C>A	c.C467A	A156D
c.469C>T	c.C469T	Q157X
c.484T>C ou c.484T>A	c.T484C ou c.T484A	W162R
c.485G>A ou c.486G>A	c.G485A ou c.G486A	W162X
c.485G>T	c.G485T	W162L
c.486G>C ou c.486G>T	c.G486C ou 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.500T>A	c.T500A	L167Q
c.500T>C	c.T500C	L167P
c.503A>G	c.A503G	K168R
c.504A>C ou c.504A>T	c.A504C ou c.A504T	K168N
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>G	c.T514G	C172G
c.514T>C	c.T514C	C172R
c.514T>A ou c.515G>C	c.T514A ou c.G515C	C172S
c.515G>T	c.G515T	C172F
c.515G>A	c.G515A	C172Y
c.516T>G	c.T516G	C172W
c.519C>A ou c.519C>G	c.C519A ou c.C519G	Y173X
c.522T>A	c.T522A	C174X
c.523G>A	c.G523A	D175N
c.530T>A	c.T530A	L177X
c.547G>A (site d'épissage putatif)	c.G547A (site d'épissage putatif)	INCONNU (G183S)
c.548G>T	c.G548T	G183V
c.552T>A ou c.552T>G	c.T552A ou 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 ou c.588A>C	c.A588T ou c.A588C	R196S
c.601T>C	c.T601C	S201P
c.604T>C	c.T604C	C202R
c.605G>A	c.G605A	C202Y
c.606T>G	c.T606G	C202W
c.607G>A	c.G607A	E203K
c.610T>C ou c.610T>A	c.T610C ou c.T610A	W204R

Tableau 3: Mutations non sensibles à Galafold (migalastat)

Modification d'un nucléotide	Modification d'un nucléotide	Modification de la séquence d'une protéine
c.611G>A ou 612G>A	c.G611A ou G612A	W204X
c.612G>T ou c.612G>C	c.G612T ou 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 (site d'épissage putatif)	c.G639A (site d'épissage putatif)	INCONNU
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 ou c.648T>G	c.T648A ou c.T648G	Y216X
c.658C>T	c.C658T	R220X
c.661C>T	c.C661T	Q221X
c.666C>A ou c.666C>G	c.C666A ou 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 ou c.676T>A	c.T676C ou c.T676A	W226R
c.677G>A ou c.678G>A	c.G677A ou c.G678A	W226X
c.678G>T ou c.678G>C	c.G678T ou 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 ou c.702T>A	c.T702G ou c.T702A	D234E
c.704C>A	c.C704A	S235Y
c.704C>G	c.C704G	S235C
c.704C>T	c.C704T	S235F
c.706T>C ou c.706T>A	c.T706C ou c.T706A	W236R
c.707G>A ou c.708G>A	c.G707A ou c.G708A	W236X
c.707G>T	c.G707T	W236L
c.708G>C ou c.708G>T	c.G708C ou c.G708T	W236C
c.712A>C ou c.714T>A ou c.714T>G	c.A712C ou c.T714A ou c.T714G	S238R
c.718A>T	c.A718T	K240X
c.734G>A ou c.735G>A	c.G734A ou 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

Tableau 3: Mutations non sensibles à Galafold (migalastat)

Modification d'un nucléotide	Modification d'un nucléotide	Modification de la séquence d'une protéine
c.778G>C ou c.778G>A	c.G778C ou c.G778A	G260R
c.782G>A	c.G782A	G261D
c.782G>T	c.G782T	G261V
c.784T>A ou c.784T>C	c.T784A ou c.T784C	W262R
c.785G>A ou c.786G>A	c.G785A ou c.G786A	W262X
c.785G>T	c.G785T	W262L
c.786G>C ou c.786G>T	c.G786C ou c.G786T	W262C
c.789T>A ou c.789T>G	c.T789A ou 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 ou c.798T>G	c.T798A ou c.T798G	D266E
c.800T>G	c.T800G	M267R
c.801G>A (site d'épissage putatif)	c. G801A (site d'épissage putatif)	INCONNU (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 ou c.816C>G	c.C816A ou c.C816G	N272K
c.817T>C ou c.819T>A ou c.819T>G	c.T817C ou c.T819A ou 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 ou c.831G>A	c.G830A ou c.G831A	W277X
c.835C>T	c.C835T	Q279X
c.835C>A	c.C835A	Q279K
c.836A>G	c.A836G	Q279R
c.837G>C ou c.837G>T	c.G837C ou 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

Tableau 3: Mutations non sensibles à Galafold (migalastat)

Modification d'un nucléotide	Modification d'un nucléotide	Modification de la séquence d'une protéine
c.854C>A	c.C854A	A285D
c.859T>C ou c.859T>A	c.T859C ou c.T859A	W287R
c.859T>G	c.T859G	W287G
c.860G>A ou c.861G>A	c.G860A ou c.G861A	W287X
c.861G>C ou c.861G>T	c.G861C ou 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 ou c.881T>A	c.T881G ou c.T881A	L294X
c.890C>G	c.C890G	S297C
c.890C>T	c.C890T	S297F
c.892A>C	c.A892C	N298H
c.894T>G ou c.894T>A	c.T894G ou 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 ou c.960T>A	c.T960G ou 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 ou c.982G>C	c.G982A ou 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

Tableau 3: Mutations non sensibles à Galafold (migalastat)

Modification d'un nucléotide	Modification d'un nucléotide	Modification de la séquence d'une protéine
c.1018T>C ou c.1018T>A	c.T1018C ou c.T1018A	W340R
c.1019G>C	c.G1019C	W340S
c.1019G>A ou c.1020G>A	c.G1019A ou c.G1020A	W340X
c.1021G>A	c.G1021A	E341K
c.1021G>T	c.G1021T	E341X
c.1023A >C ou c.1023A>T	c.A1023C ou 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 ou c.1034C>A	c.C1034G ou c.C1034A	S345X
c.1042G>C	c.G1042C	A348P
c.1045T>C ou c.1045T>A	c.T1045C ou c.T1045A	W349R
c.1046G>A ou c.1047G>A	c.G1046A ou 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 ou c.1065C>G	c.C1065A ou c.C1065G	N355K
c.1069C>T	c.C1069T	Q357X
c.1072G>A	c.G1072A	E358K
c.1081G>T	c.G1081T	G361X
c.1081G>A ou c.1081G>C	c.G1081A ou c.G1081C	G361R
c.1088G>C	c.G1088C	R363P
c.1095T>A ou c.1095T>G	c.T1095A ou 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 ou c.1149C>G ou c.1149C>A	c.T1147C ou c.C1149G ou 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.1163T>C	c.T1163C	L388P
c.1165C>G	c.C1165G	P389A
c.1166C>G	c.C1166G	P389R
c.1166C>T	c.C1166T	P389L

Tableau 3: Mutations non sensibles à Galafold (migalastat)

Modification d'un nucléotide	Modification d'un nucléotide	Modification de la séquence d'une protéine
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 ou c.1197G>A	c.G1196A ou c.G1197A	W399X
c.1196G>C	c.G1196C	W399S
c.1202C>G ou c.1202C>A	c.C1202G ou 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.?_?	INCONNU (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
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

Tableau 3: Mutations non sensibles à Galafold (migalastat)

Modification d'un nucléotide	Modification d'un nucléotide	Modification de la séquence d'une protéine
c.184delT	c.184delT	p.S62Pfs*58
c.186delC	c.186delC	p.S62fs*58
g.2594_10904dup	c.195-2500_999+197dup	INCONNU
g.3422_6041delinsCG	c.194+2049_369+773del2620insCG	INCONNU
g.?_?del	c.195-?_547+?del	INCONNU (del Exon2_3?)
g.?_?dup	c.?_?dup	INCONNU (Exon2_4dup?)
g.2934_6378del	c.194+1561_370-891del	INCONNU (E66_Y123del; del Exon2?)
g.3396_6012del	c.194+2023_370-1257del	INCONNU (E66_Y123del; del Exon2?)
g.3260_6410del	c.194+1887_370-859del	INCONNU (E66_Y123del; del Exon2?)
g.2979_6442del	c.194+1606_369+1174del	INCONNU (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	INCONNU
g.5106_5919delins231	c.207_369+651del814ins231	INCONNU (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	INCONNU (del Exon3 et 4?)
g.6009_9741del	c.369+741_640-390del	INCONNU (del Exon3 et 4?)
g.6547_9783del	c.369+1279_640-348del	INCONNU (del Exon3 et 4?)
g.6736_11545del	c.370-533_c.1290+277del	INCONNU (del Exon3_7?)
g.7086_7487del	c.370-183_547+41del	INCONNU (del Exon3?)

Tableau 3: Mutations non sensibles à Galafold (migalastat)

Modification d'un nucléotide	Modification d'un nucléotide	Modification de la séquence d'une protéine
g.>5.5kdel to 3UTR	c.?_?del	INCONNU (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	INCONNU (del Exon5_??)
g.[10237_11932del; 11933_12083inv; 12084_12097del]	g.[10237_11932del; 11933_12083inv; 12084_12097del]	INCONNU
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.dell239
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
c.746_747del	c.746_747del	p.N249Tfs*5
c.756delA	c.756delA	p.I253Vfs*14
c.759delT	c.759delT	p.I253Mfs*15

Tableau 3: Mutations non sensibles à Galafold (migalastat)

Modification d'un nucléotide	Modification d'un nucléotide	Modification de la séquence d'une protéine
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	INCONNU
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.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.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
c.1037delG	c.1037delG	p.G346Afs*1
c.1040dupT	c.1040dupT	p.L347Ffs*27
c.1041dupA	c.1041dupA	p.L347fs*27

Tableau 3: Mutations non sensibles à Galafold (migalastat)

Modification d'un nucléotide	Modification d'un nucléotide	Modification de la séquence d'une protéine
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	INCONNU
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	INCONNU
IVS1+39delAT	c.194+39delAT	INCONNU
IVS1-1G>A	c.195-1G>A	INCONNU
IVS1-1G>T	c.195-1G>T	INCONNU

Tableau 3: Mutations non sensibles à Galafold (migalastat)

Modification d'un nucléotide	Modification d'un nucléotide	Modification de la séquence d'une protéine
IVS1-2A>G	c.195-2A>G	INCONNU
IVS1-2A>G;IVS1-49T>C	c.[195-2A>G;195-49T>C]	INCONNU
IVS2+1G>A	c.369+1G>A	INCONNU
IVS2+1G>T	c.369+1G>T	INCONNU
IVS2+2T>G	c.369+2T>G	INCONNU
IVS2-2A>G	c.370-2A>G	INCONNU
IVS3+1G>A	c.547+1G>A	INCONNU
IVS3+1G>C	c.547+1G>C	INCONNU
IVS3-162A>T	c.548-162A>T	INCONNU
IVS3-2A>G	c.548-2A>G	INCONNU
IVS3-1G>A	c.548-1G>A	INCONNU
IVS3-1G>C	c.548-1G>C	INCONNU
IVS3-1G>T	c.548-1G>T	INCONNU
IVS4+1G>A	c.639+1G>A	INCONNU
IVS4+1G>C	c.639+1G>C	INCONNU
IVS4+4A>T	c.639+4A>T	INCONNU
IVS4+861C>T	c.639+861C>T	INCONNU
IVS4+919G>A	c.639+919G>A	INCONNU
IVS4-859C>T	c.640-859C>T	INCONNU
IVS4-11T>A	c.640-11T>A	INCONNU
IVS4-3C>G	c.640-3C>G	INCONNU
IVS4-2A>T	c.640-2A>T	INCONNU
IVS4-1G>A	c.640-1G>A	INCONNU
IVS4-1G>T	c.640-1G>T	INCONNU
IVS5+2T>C	c.801+2T>C	INCONNU
IVS5+3A>G	c.801+3A>G	INCONNU
IVS5+3A>T	c.801+3A>T	INCONNU
IVS5+4A>G	c.801+4A>G	INCONNU
IVS5-2A>G	c.802-2A>G	INCONNU
IVS6+1G>T	c.999+1G>T	INCONNU
IVS6+2T>C	c.999+2T>C	INCONNU
IVS6-2A>G	c.1000-2A>G	INCONNU
IVS6-2A>T	c.1000-2A>T	INCONNU
IVS6-1G>A	c.1000-1G>A	INCONNU
IVS6-1G>C	c.1000-1G>C	INCONNU
IVS6-10G>A; IVS6-22C>T	c.[1000-10G>A; 1000-22C>T]	INCONNU

NP GAL 0719

Toutes les mutations n'ont pas été testées.

Effets pharmacodynamiques

Le traitement par Galafold dans les essais pharmacodynamiques de phase 2 a généralement entraîné une augmentation de l'activité de l' α -Gal A endogène dans les leucocytes, ainsi que dans la peau et les reins pour la majorité des patients. Chez les patients porteurs de mutation sensibles, les taux de GL-3 avaient tendance à diminuer dans les urines et les capillaires interstitiels rénaux.

Efficacité et tolérance

L'efficacité clinique et la tolérance de Galafold ont été évaluées dans deux essais pivots de phase 3 et deux essais d'extension en ouvert. Tous les patients ont reçu la posologie recommandée de 123 mg de Galafold tous les deux jours.

Le premier essai de phase 3 (ATTRACT) était une étude comparative randomisée en ouvert, évaluant l'efficacité et la sécurité de Galafold par rapport au traitement enzymatique substitutif (TES) (agalsidase bêta, agalsidase alfa) chez 52 patients de sexe masculin ou féminin atteints de la maladie de Fabry. Ces patients recevaient déjà un TES avant leur entrée dans l'étude et étaient porteurs de mutations sensibles (essai avec antécédents de TES). L'étude a été structurée en deux périodes. Au cours de la première période (de 18 mois) les patients traités par TES ont été randomisés pour passer du TES à Galafold ou poursuivre leur TES. La seconde période était une phase extension optionnelle en ouvert sur 12 mois au cours de laquelle tous les sujets étaient traités par Galafold.

Le deuxième essai de phase 3 (FACETS) était une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo (pendant 6 mois), suivie d'une période d'extension en ouvert de 18 mois évaluant l'efficacité et la sécurité de Galafold chez 50 patients de sexe masculin ou féminin atteints de la maladie de Fabry. Ces patients n'avaient jamais été traités par un TES, ou avaient déjà reçu un TES mais dont le traitement avait été interrompu au moins 6 mois auparavant, et ils étaient porteurs de mutations sensibles (essai sans antécédents de TES).

Le premier essai d'extension en ouvert (AT1001-041) qui a inclus des patients ayant participé aux études de phase 2 et de phase 3 est terminé. La durée moyenne d'exposition à la dose commercialisée de Galafold, 123 mg un jour sur deux, chez les patients ayant terminé l'étude AT1001-041 était de 3,57 (\pm 1,23) ans (n = 85). La durée maximale d'exposition était de 5,6 ans.

Le deuxième essai d'extension en ouvert (AT1001-042) qui a inclus à la fois des patients transférés de l'étude d'extension en ouvert AT1001-041 et des patients provenant directement de l'étude de phase 3 ATTRACT, est toujours en cours.

Fonction rénale

Dans l'essai mené chez des patients ayant déjà reçu un TES, la fonction rénale est restée stable jusqu'à 18 mois de traitement par Galafold. La variation annuelle moyenne du $DFGe_{CKD-EPI}$ était de -0,40 ml/min/1,73m² (IC à 95 %: -2,272, 1,478; n = 34) dans le groupe Galafold, par rapport à -1,03 ml/min/1,73m² (IC à 95 %: -3,363, -1,575; n = 18). La variation annuelle moyenne du $DFGe_{CKD-EPI}$ chez les patients traités pendant 30 mois par Galafold était de -1,72 ml/min/1,73 m² (IC à 95 %: -2,653, -0,782; n = 31).

Dans l'essai mené chez des patients n'ayant jamais reçu de TES et dans l'étude d'extension en ouvert, la fonction rénale est restée stable jusqu'à 5 ans de traitement par Galafold. Après une durée moyenne de traitement de 3,4 années, la variation annuelle moyenne du $DFGe_{CKD-EPI}$ était de -0,74 ml/min/1,73 m² (IC à 95 %: -1,89, 0,40 ; n = 41). Aucune différence cliniquement significative n'a été observée pendant la période initiale contrôlée versus placebo de 6 mois.

Indice de masse ventriculaire gauche (IMVG)

Dans l'essai mené chez des patients ayant déjà reçu un TES, après 18 mois de traitement par Galafold, une diminution statistiquement significative de l'IMVG ($p < 0,05$) a été observée. Les valeurs initiales étaient de 95,3 g/m² dans le bras Galafold et de 92,9 g/m² dans le bras traitement enzymatique substitutif n (TES). La variation moyenne de l'index de masse ventriculaire gauche (IMVG) au mois 18 par rapport à sa valeur initiale était de -6,6 g/m² (IC à 95 %: -11,0, -2,1; n = 31) pour le Galafold et de -2,0 g/m² (IC à 95 %: -11,0, 7,0; n = 13) pour le TES. La variation de l'IMVG entre l'inclusion et le Mois 18 (g/m²) chez les patients avec une hypertrophie du ventricule gauche (femmes ayant un IMVG à l'inclusion > 95 g/m² et hommes ayant un IMVG à l'inclusion > 115 g/m²) était de -8,4 (IC à 95 %: -15,7, 2,6; n = 13) pour le migalastat, et 4,5 (IC à 95 %: -10,7, 18,4; n = 5) pour le TES. Au bout de 30 mois de traitement par Galafold, la variation moyenne par rapport à l'inclusion de

l'IMVG était de -3,8 (IC à 95 %: -8,9, 1,3; n = 28) et la variation moyenne par rapport à l'inclusion de l'IMVG des patients présentant une hypertrophie ventriculaire gauche à l'inclusion était de -10,0 (IC à 95 %: -16,6, -3,3; n = 10).

Dans l'essai mené chez des patients n'ayant jamais reçu de TES, Galafold a entraîné une réduction statistiquement significative de l'IMVG ($p < 0,05$); la variation moyenne de l'IMVG entre l'inclusion et la période allant du 18^{ème} au 24^{ème} mois était de -7,7 (IC à 95 %: -15,4, -0,01; n = 27). Après le suivi dans l'étude d'extension en ouvert, la variation moyenne de l'IMVG entre l'inclusion et le 36^{ème} mois était de -8,3 (IC à 95 %: -17,1, 0,4 ; n = 25) et le 48^{ème} mois était de -9,1 (IC à 95 % : -20,3, 2,0 ; n = 18). La variation moyenne de l'IMVG entre l'inclusion et la période allant du 18^{ème} au 24^{ème} mois chez les patients présentant une hypertrophie du ventricule gauche à l'inclusion (femmes ayant un IMVG à l'inclusion $> 95 \text{ g/m}^2$ ou hommes ayant un IMVG à l'inclusion $> 115 \text{ g/m}^2$) était de -18,6 (IC à 95 %: -38,2, 1,0; n = 8). Après le suivi dans l'étude d'extension en ouvert, la variation moyenne de l'IMVG chez les patients atteints d'une hypertrophie du ventricule gauche à l'inclusion entre le début de l'essai et le 36^{ème} mois était de -30,0 (IC à 95 % : -57,9, -2,2 ; n = 4), et le 48^{ème} mois était de -33,1 (IC à 95 %: -60,9, -5,4 ; n = 4). Aucune différence cliniquement significative de l'IMVG n'a été observée pendant la période initiale contrôlée versus placebo de 6 mois.

Substrat lié à la maladie

Dans l'essai mené chez des patients ayant déjà reçu un TES, les taux plasmatiques de lyso-Gb₃ avaient légèrement augmenté, mais étaient restés faibles chez les patients porteurs de mutations sensibles traités par Galafold pendant les 30 mois de l'étude. Les taux plasmatiques de lyso-Gb₃ étaient également restés faibles chez les patients sous TES sur une période pouvant atteindre 18 mois.

Dans l'essai mené chez des patients n'ayant jamais reçu de TES, Galafold a montré des réductions statistiquement significatives des concentrations plasmatiques de lyso-Gb₃ et du GL-3 dans les capillaires interstitiels rénaux chez les patients porteurs de mutations sensibles. Au 6^{ème} mois, les patients randomisés pour recevoir Galafold dans la phase I ont montré une réduction moyenne statistiquement significative ($\pm \text{ETM}$) des inclusions de GL-3 dans les capillaires interstitiels ($-0,25 \pm 0,10$; -39 %) par rapport au placebo ($+0,07 \pm 0,13$; +14 %) ($p=0,008$). Au 12^{ème} mois, les patients randomisés pour recevoir le placebo dans la phase I et qui étaient passés sous Galafold au 6^{ème} mois (phase II) ont également montré des réductions statistiquement significatives des inclusions de GL-3 dans les capillaires interstitiels ($-0,33 \pm 0,15$; -58 %) ($p=0,014$). Des réductions qualitatives des taux de GL-3 ont été observées dans diverses cellules rénales (notamment les podocytes, les cellules mésangiales et les cellules endothéliales glomérulaires) sur 12 mois de traitement par Galafold.

Critère clinique composite

Dans l'essai mené chez des patients ayant déjà reçu un TES, une analyse des événements constituant le critère clinique composite (regroupant les événements rénaux, cardiaques et vasculaires cérébraux, ou les décès), a démontré que la fréquence des événements observés dans le groupe traité par Galafold était de 29 % contre 44 % dans le groupe sous TES à 18 mois. La fréquence des événements chez les patients traités par Galafold à 30 mois (32 %) était semblable à celle de la période de 18 mois.

Résultats déclarés par les patients – Échelle GSRS

Dans l'essai mené chez des patients n'ayant jamais reçu de TES, des analyses de l'échelle GSRS (Gastrointestinal Symptoms Rating Scale) ont démontré que le traitement par Galafold était associé à des améliorations statistiquement significatives ($p < 0,05$) des diarrhées par rapport au placebo, entre l'inclusion et le 6^{ème} mois, ainsi que des reflux chez les patients présentant des symptômes à l'inclusion. Pendant l'étude d'extension en ouvert, des améliorations statistiquement significatives par rapport à l'inclusion ($p < 0,05$) ont été observées sur les diarrhées et les indigestions, ainsi qu'une tendance à l'amélioration de la constipation.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Galafold dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique atteinte de la maladie de Fabry (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La biodisponibilité absolue (ASC) d'une dose unique de 150 mg de chlorhydrate de migalastat par voie orale ou d'une perfusion intraveineuse unique de 150 mg sur deux heures correspondait approximativement à 75 %. Après la prise d'une dose unique de 150 mg de solution de chlorhydrate de migalastat par voie orale, le temps nécessaire pour atteindre la concentration plasmatique maximale correspondait approximativement à 3 heures. L'exposition plasmatique au migalastat ($ASC_{0-\infty}$) et la C_{max} augmentaient proportionnellement aux doses orales de chlorhydrate de migalastat, comprises entre 50 mg et 1 250 mg.

L'administration de migalastat au cours d'un repas riche en graisses, 1 heure avant un repas riche en graisses ou léger, ou 1 heure après un repas léger, entraînait une réduction significative de 37 % à 42 % de l'exposition totale moyenne au migalastat ($ASC_{0-\infty}$) et des réductions de 15 % à 40 % de l'exposition maximale moyenne au migalastat (C_{max}) par rapport à une administration à jeun. Voir rubrique 4.2.

Distribution

Chez les volontaires sains, le volume de distribution (V_z/F) du migalastat après la prise de doses uniques croissantes par voie orale (25-675 mg de migalastat HCl) était compris entre 77 et 133 l, ce qui indique une bonne distribution dans les tissus et dépasse la quantité totale d'eau de l'organisme (42 litres). Aucune liaison aux protéines plasmatiques n'a été détectée après l'administration de ^{14}C -chlorhydrate de migalastat à des concentrations comprises entre 1 et 100 μM .

Biotransformation

D'après des données *in vivo*, le migalastat est un substrat de l'UGT, qui constitue une voie d'élimination mineure. Le migalastat n'est pas un substrat de la glycoprotéine P (P-gP) *in vitro* et il est peu probable qu'il soit impliqué dans des interactions médicamenteuses avec la famille des cytochromes P450. Un essai pharmacocinétique réalisé chez des hommes volontaires sains avec 150 mg de ^{14}C -chlorhydrate de migalastat a montré que 99 % de la dose radiomarquée récupérée dans le plasma était composée de migalastat sous forme inchangée (77 %) et de trois métabolites O-glucuroconjugués déshydrogénés, M1 à M3 (13 %). Approximativement 9 % de la radioactivité totale était non attribuée.

Élimination

Une étude pharmacocinétique réalisée chez des hommes volontaires sains avec 150 mg de ^{14}C -chlorhydrate de migalastat a montré qu'approximativement 77 % de la dose radiomarquée était récupérée dans les urines, dont 55 % de migalastat était excrétée sous forme inchangée et 4 % sous forme de métabolites combinés M1, M2 et M3. Environ 5 % de la radioactivité totale des échantillons correspondait à des composés non attribués. Approximativement 20 % de la dose radiomarquée totale était excrétée dans les selles, la forme inchangée du migalastat étant le seul composé mesuré.

Après l'administration de doses uniques croissantes par voie orale (25-675 mg de chlorhydrate de migalastat), aucune tendance n'a été mise en évidence pour la clairance (CL/F). À une dose de 150 mg, la CL/F était environ de 11 à 14 l/h. Après l'administration des mêmes doses, la demi-vie d'élimination moyenne ($t_{1/2}$) était comprise entre environ 3 et 5 heures.

Populations particulières

Patients atteints d'une insuffisance rénale

Galafold n'a pas été étudié chez les patients atteints de la maladie de Fabry et ayant un DFG inférieur à 30 ml/min/1,73 m². Dans une étude sur l'administration d'une dose unique de Galafold chez des sujets n'étant pas atteints de la maladie de Fabry mais présentant une insuffisance rénale à des degrés divers, les expositions au migalastat étaient multipliées par 4,3 chez les sujets présentant une insuffisance rénale sévère (DFG < 30 ml/min/1,73 m²).

Patients présentant une insuffisance hépatique

Aucune étude n'a été réalisée chez les sujets présentant une insuffisance hépatique. Au vu des voies métaboliques et d'excrétion du migalastat, une diminution de la fonction hépatique ne devrait pas affecter la pharmacocinétique du migalastat.

Personnes âgées (> 65 ans)

Les études cliniques sur le Galafold ont inclus un petit nombre de patients âgés de 65 ans et plus. L'effet de l'âge a été évalué au moyen d'une analyse pharmacocinétique de population qui portait sur la clairance plasmatique du migalastat et qui a été menée dans la population de l'étude n'ayant jamais reçu de TES. La différence en matière de clairance entre les patients atteints de la maladie de Fabry âgés de 65 ans et plus et ceux de moins de 65 ans était de 20 %, ce qui n'a pas été considéré comme pertinent sur un plan clinique.

Sexe

Les caractéristiques pharmacocinétiques du migalastat n'étaient pas significativement différentes entre les femmes et les hommes, qu'il s'agisse des volontaires sains ou des patients atteints de la maladie de Fabry.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les études précliniques suggèrent qu'il n'existe pas de risque spécifique pour l'être humain sur la base des études à dose unique ou répétée, à l'exception d'une infertilité transitoire et entièrement réversible qui a été observée chez les rats mâles et qui était associée au traitement par migalastat. L'infertilité associée au traitement par migalastat a été déclarée à des expositions cliniquement pertinentes. Une réversibilité complète a été observée 4 semaines après l'arrêt du traitement. Des observations similaires ont été déclarées en phase préclinique après traitement par d'autres iminosucres. Dans l'étude de toxicité embryo-fœtale chez le lapin, des effets tels que des décès embryo-fœtaux, une diminution du poids fœtal moyen, des retards d'ossification et une légère augmentation de l'incidence d'anomalies squelettiques mineures ont été observés uniquement à des doses associées à une toxicité maternelle.

Dans une étude de cancérogénicité de 104 semaines menée chez le rat, une augmentation de l'incidence des adénomes des cellules des îlots pancréatiques a été observée chez les rats mâles à une dose 19 fois supérieure à l'exposition (ASC) de la dose cliniquement efficace. Il s'agit d'une tumeur spontanée courante chez les rats mâles nourris *ad libitum*. Étant donné l'absence d'effet similaire chez les femelles, l'absence d'effet dans la batterie de tests de génotoxicité ou dans l'étude de cancérogénicité chez des souris Tg.rasH2 et l'absence de lésions pancréatiques pré-néoplasiques chez les rongeurs ou les singes, cette observation chez le rat mâle n'est pas considérée comme étant liée au traitement et sa pertinence pour l'être humain est inconnue.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Contenu de la gélule

Amidon prégélatinisé (maïs)
Stéarate de magnésium

Enveloppe de la gélule

Gélatine
Dioxyde de titane (E171)
Indigotine (E132)

Encre de marquage

Gomme-laque
Oxyde de fer noir
Hydroxyde de potassium

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

4 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température. À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette en PVC/PCTFE/PVC/aluminium
Boîte de 14 gélules.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Amicus Therapeutics UK Ltd
Phoenix House,
Oxford Road,
Tatling End,
Gerrards Cross,
Buckinghamshire
SL9 7AP
Royaume-Uni
Tél.: +44 1753 888 567
Fax: +44 1753 437 192
Courriel info@amicusrx.co.uk

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/15/1082/001

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

26 mai 2016

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

JJ mois AAAA

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Portadown, Craigavon
BT63 5UA
Royaume-Uni

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I: Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumettra le premier rapport périodique actualisé de sécurité pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Galafold 123 mg, gélules
migalastat

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque gélule contient 123 mg de migalastat (sous forme de chlorhydrate de migalastat).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

14 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Ne consommer aucun aliment pendant au moins 2 heures avant et 2 heures après avoir pris votre médicament pour ménager une période de jeûne de 4 heures au minimum. À prendre toujours à la même heure.

Avaler la gélule en entier. Ne pas couper, écraser ou mâcher la gélule.

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

Prendre une gélule de Galafold tous les deux jours et percer le cercle perforé de la plaquette les jours où Galafold ne doit pas être pris.

Instructions d'ouverture

1. APPUYER sur la languette à gauche pour la maintenir
2. TIRER la plaquette sur la droite
3. APPUYER sur l'alvéole pour faire sortir la gélule à travers la feuille d'aluminium
4. REPLACER la plaquette dans la boîte.

Pour accéder à la notice, scanner le code ci-dessous.

Code QR à inclure + www.galafoldsmpc.co.uk

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Amicus Therapeutics UK Ltd
Phoenix House,
Oxford Road,
Tatling End,
Gerrards Cross,
Buckinghamshire
SL9 7AP
Royaume-Uni

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/15/1082/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

galafold 123 mg, gélules

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE INTERMÉDIAIRE
MANCHON DE PLAQUETTE THERMOFORMÉE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Galafold 123 mg, gélules
migalastat

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Amicus Therapeutics UK, Ltd

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP:

4. NUMÉRO DU LOT

LOT:

5. AUTRE

Consulter la notice pour plus d'informations.

Percez les cercles perforés les jours où vous ne devez pas prendre Galafold.

Galafold doit être pris une fois tous les deux jours.

Date de début:

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE INTERMÉDIAIRE
PLAQUETTE THERMOFORMÉE**

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

3. DATE DE PÉREMPTION

4. NUMÉRO DU LOT

LOT:

5. AUTRE

B. NOTICE

Notice: Information du patient

Galafold 123 mg, gélules

Migalastat

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

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

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

Que contient cette notice ?

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

1. Qu'est-ce que Galafold et dans quel cas est-il utilisé ?

GALAFOLD contient le principe actif migalastat.

Ce médicament est utilisé pour le traitement à long terme de la maladie de Fabry chez les adultes et les adolescents âgés de 16 ans et plus et porteurs de certaines mutations génétiques (modifications).

La maladie de Fabry est due à un déficit ou une défaillance d'une enzyme appelée alpha-galactosidase A (α -Gal A). En fonction du type de mutation (modification) du gène qui produit l' α -Gal A, l'enzyme peut ne pas fonctionner correctement ou être totalement absente. Cette anomalie enzymatique entraîne une accumulation anormale d'une substance lipidique appelée globotriaosylcéramide (GL-3) dans les reins, le cœur et d'autres organes, ce qui cause les symptômes de la maladie de Fabry.

Ce médicament agit en stabilisant l'enzyme que votre corps produit naturellement, afin de mieux réduire la quantité de GL-3 accumulée dans vos cellules et vos tissus.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Galafold ?

Ne prenez jamais Galafold :

- si vous êtes allergique au migalastat ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6)

Mises en garde et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant de prendre Galafold si vous êtes actuellement sous traitement enzymatique substitutif.

Vous ne devriez pas prendre Galafold si vous recevez également un traitement enzymatique substitutif.

Votre médecin surveillera votre état de santé et vérifiera l'efficacité du médicament tous les 6 mois pendant toute la durée du traitement par Galafold. Si votre maladie s'aggrave, votre médecin vous réexaminera de manière plus approfondie ou interrompra votre traitement par Galafold.

Enfants et adolescents

Ce médicament n'a pas été étudié chez les enfants et les adolescents de moins de 16 ans. La sécurité d'emploi et l'efficacité dans cette classe d'âge n'ont donc pas été établies.

Autres médicaments et Galafold

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, car certains médicaments peuvent augmenter ou réduire la quantité de Galafold dans votre organisme.

Grossesse, allaitement et fertilité

Grossesse

Les données sur l'utilisation de ce médicament chez la femme enceinte sont très limitées. Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ière avant de prendre ce médicament. Vous devez utiliser un mode de contraception efficace pendant le traitement par Galafold.

Allaitement

Si vous allaitez, ne prenez pas ce médicament avant d'avoir consulté votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ière. On ne sait pas si la substance active contenue dans ce médicament passe dans le lait maternel. Votre médecin décidera si vous devez arrêter d'allaiter ou interrompre temporairement votre traitement.

Fertilité chez l'homme

On ignore encore si ce médicament affecte la fertilité masculine. Les effets de Galafold sur la fertilité humaine n'ont pas été étudiés.

Fertilité chez la femme

On ignore toujours si ce médicament affecte la fertilité féminine.

Si vous planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il est peu probable que ce médicament ait un effet sur votre aptitude à conduire et à utiliser des machines.

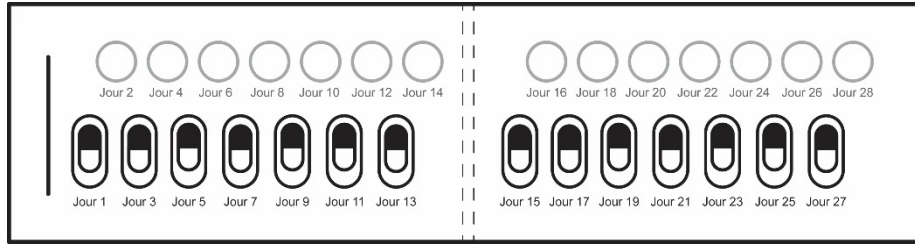
3. Comment prendre Galafold ?

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin, de votre pharmacien ou de votre infirmier/ère. Vérifiez auprès de votre médecin ou de votre pharmacien en cas de doute.

Prenez une gélule tous les deux jours à la même heure. Ne prenez pas Galafold deux jours de suite.

Ne consommez aucun aliment pendant au moins 2 heures avant et 2 heures après avoir pris votre médicament. Cette période de jeûne de 4 heures au minimum, réparties avant et après la prise de votre médicament, est indispensable pour permettre une absorption complète du médicament. Des liquides clairs, y compris des boissons gazeuses, peuvent être consommés durant cette période.

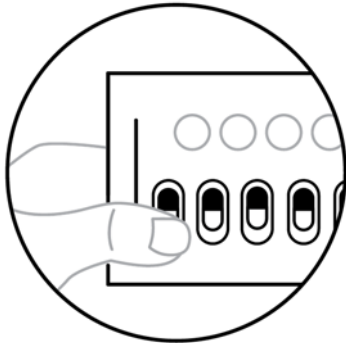
Avaler la gélule en entier. Ne pas couper, écraser ou mâcher la gélule.



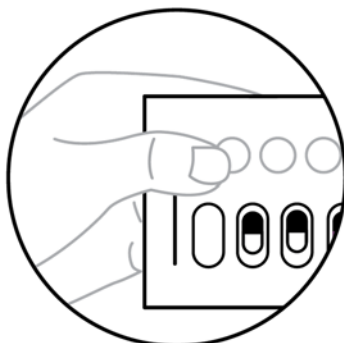
Une boîte de Galafold = 14 gélules = 28 jours de traitement



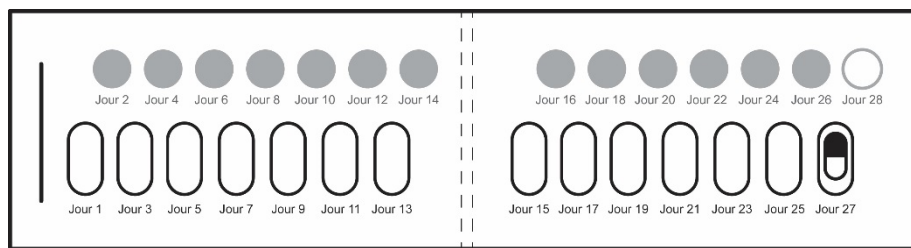
Lorsque vous entamez une nouvelle boîte de plaquette, notez la date de prise de la première gélule sur celle-ci.



Puis, prenez la gélule située la plus à gauche sur la plaquette portant la mention Jour 1.



Le jour suivant, percez le cercle blanc perforé portant la mention Jour 2. Ceci vous permettra de vous rappeler quel jour vous n'avez pas pris le médicament. Galafold doit être pris uniquement un jour sur deux.



Après le 2^{ème} jour, continuez le traitement en vous déplaçant vers la droite sur la plaquette.
 Alternez quotidiennement la prise de gélule les jours impairs (indiqués sur la plaquette Jour 1, Jour 3, ...) et la perforation des cercles blancs les jours pairs jusqu'au Jour 28 (compris) (indiqués sur la plaquette Jour 2, Jour 4, ...).

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

Si vous avez pris plus de gélules que vous n'auriez dû, vous devez arrêter de prendre le médicament et contacter votre médecin. Il est possible que vous ayez mal à la tête et des sensations de vertiges.

Si vous oubliez de prendre Galafold

Si vous avez oublié de prendre votre gélule à l'heure habituelle mais que vous vous en rappelez plus tard, vous ne pouvez prendre la gélule que si moins de 12 heures se sont écoulées depuis l'heure de prise prévue de la dose. Si plus de 12 heures se sont écoulées, vous devez recommencer à prendre Galafold au jour et à l'heure initialement prévus pour la dose suivante, en suivant le schéma posologique d'une prise tous les deux jours.. Ne prenez pas deux gélules pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous arrêtez de prendre Galafold

N'arrêtez pas de prendre ce médicament sans en parler préalablement à votre médecin.

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

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

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

Très fréquents: pouvant toucher plus d'une personne sur 10

- Maux de tête

Fréquents: pouvant toucher jusqu'à une personne sur 10

- Palpitations (sensation que votre cœur bat fort)
- Sensation de tournoiement (vertiges)
- Diarrhées
- Envie de vomir (nausées)
- Douleurs à l'estomac
- Constipation
- Sécheresse de la bouche
- Besoin soudain de déféquer
- Indigestion (dyspepsie)
- Fatigue
- Augmentation des taux de créatine phosphokinase dans les analyses de sang
- Prise de poids
- Spasmes musculaires
- Douleurs musculaires (myalgies)
- Nuque raide et douloureuse (torticolis)
- Fourmillements dans les extrémités (paresthésies)
- Sensations vertigineuses
- Diminution de la sensibilité du toucher (hypoesthésies)
- Dépression
- Protéines dans les urines (protéinurie)
- Difficulté respiratoire (dyspnée)
- Saignements de nez (épistaxis)
- Éruption cutanée
- Démangeaisons persistantes (prurit)
- Douleur

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Galafold ?

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

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et la plaquette après la mention «EXP». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température. À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

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

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Galafold

- Le principe actif est le migalastat. Chaque gélule contient 123 mg de migalastat (chlorhydrate de migalastat).
- Les autres composants sont :
Contenu de la gélule: Amidon de maïs pré-gélatinisé et stéarate de magnésium
Enveloppe de la gélule : Gélatine, dioxyde de titane et indigotine
Encre de marquage : gomme-laque, oxyde de fer noir et hydroxyde de potassium

Qu'est-ce que Galafold et contenu de l'emballage extérieur

Gélules opaques, bleues et blanches, comportant la mention «A1001» à l'encre noire et contenant une poudre blanche à brun pâle.

Galafold est disponible en plaquette de 14 gélules.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

Amicus Therapeutics UK Ltd
Phoenix House,
Oxford Road,
Tatling End,
Gerrards Cross,
Buckinghamshire
SL9 7AP
Royaume-Uni
Tél.: +44 1753 888 567
Fax: +44 1753 437 192
Courriel info@amicusrx.co.uk

Fabricant

Almac Pharma Services Limited
Seago Industrial Estate
Portadown, Craigavon
BT63 5UA
Royaume-Uni

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (si votre représentant Amicus n'est pas joignable par téléphone, veuillez nous contacter à l'adresse électronique ci-dessous) :

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
Tél: + 49 89 2488 798 10 & 0800 000 2038
E-mail : MedInfo@amicusrx.com

Nederland

Amicus Therapeutics BV
Tél: + 31 20 235 8510 & 0800 0228399
E-mail : MedInfo@amicusrx.com

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

España

Amicus Therapeutics S.L.U.
Tél: +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
Tél: 0800222452
E-mail : MedInfo@amicusrx.com

Irlande

Amicus Therapeutics, UK Ltd
Tél: 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
Tél: 80005391
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
Tél: + 0808 03 4288, 877-309-5040
E-mail : MedInfo@amicusrx.com

Slovenija

Amicus Therapeutics, UK Ltd
Tél: 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

Royaume-Uni

Amicus Therapeutics, UK Ltd
Tél: 08082346864 & +44 175 3888 567
E-mail : MedInfo@amicusrx.com

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est le

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site web de l'Agence européenne des médicaments: <http://www.ema.europa.eu>. Il existe aussi des liens vers d'autres sites concernant les maladies rares et leur traitement.