

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Galafold 123 mg tvrde kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka kapsula sadrži migalastatklorid koji odgovara 123 mg migalastata. Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tvrda kapsula.

Tvrda kapsula veličine 2 (6,4 x 18,0 mm) s neprozirnom plavom kapičom i neprozirnim bijelim tijelom s oznakom „A1001” ispisanom crnom bojom koja sadrži prašak bijele do svijetlosmeđe boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Galafold je indiciran za dugotrajno liječenje odraslih i adolescenata u dobi od 16 godina i starijih s potvrđenom dijagnozom Fabryjeve bolesti (nedostatak α -galaktozidaze A) i koji imaju mutacije koje omogućuju odgovor na liječenje (vidjeti tablice u dijelu 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom Galafold moraju započeti i nadzirati liječnici specijalisti s iskustvom u dijagnosticiranju i liječenju Fabryjeve bolesti. Galafold nije namijenjen za istodobnu primjenu s enzimskom nadomjesnom terapijom (vidjeti dio 4.4).

Doziranje

Preporučeni režim doziranja u odraslih i adolescenata u dobi od 16 godina i starijih jest 123 mg migalastata (1 kapsula) jedanput svaki drugi dan u isto doba dana.

Propuštena doza

Galafold se ne smije uzimati dva uzastopna dana. Ako je propustio dozu za cijeli jedan dan, bolesnik treba uzeti propuštenu dozu lijeka Galafold samo ako je to unutar 12 sati od uobičajenog vremena uzimanja doze. Ako je prošlo više od 12 sati, bolesnik treba nastaviti uzimati Galafold onog dana i u ono doba za koje je predviđena sljedeća doza u skladu s rasporedom doziranja svakog drugog dana.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Galafold u djece u dobi od 0 do 15 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Posebne populacije

Starija populacija

Nije potrebna prilagodba doze na temelju dobi (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Ne preporučuje se primjena lijeka Galafold u bolesnika s Fabryjevom bolešću kod kojih je procijenjena vrijednost GFR-a manja od 30 mL/min/1,73 m² (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje jetre

U bolesnika s oštećenjem jetre nije potrebna prilagodba doze lijeka Galafold (vidjeti dio 5.2).

Način primjene

Za peroralnu primjenu. Izloženost lijeku Galafold smanjuje se za otprilike 40 % kada se uzima s hranom pa se stoga hrana ne smije uzimati najmanje 2 sata prije i 2 sata poslije uzimanja lijeka Galafold kako bi se omogućilo najmanje 4 sata posta. Bistre tekućine, uključujući gazirana pića, mogu se uzimati tijekom tog razdoblja. Galafold se mora uzimati svakog drugog dana u isto doba dana kako bi se osiguralo da bolesnik ima optimalnu korist od lijeka.

Kapsule se moraju progutati cijele. Kapsule se ne smiju rezati, drobiti ili žvakati.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Savjetuje se da se u bolesnika koji su počeli uzimati migalastat ili koji su prešli na lijek Galafold, periodično (svakih 6 mjeseci) prate bubrežna funkcija, ehokardiografski parametri i biokemijski markeri. U slučaju značajnog kliničkog pogoršanja potrebno je razmotriti treba li provesti dodatnu kliničku procjenu ili prekinuti liječenje lijekom Galafold.

Galafold nije indiciran za primjenu u bolesnika s mutacijama koje isključuju odgovor na liječenje (vidjeti dio 5.1).

U bolesnika liječenih lijekom Galafold nije uočeno smanjenje proteinurije.

Ne preporučuje se primjena lijeka Galafold u bolesnika s teškom bubrežnom insuficijencijom, definiranom procijenjenom vrijednosti GFR-a manjom od 30 mL/min/1,73m² (vidjeti dio 5.2).

Ograničeni podaci ukazuju na to da istodobna primjena jedne doze lijeka Galafold i infuzije standardne enzimske nadomjesne terapije dovodi do povećanja izloženosti agalzidazi do 5 puta. To je ispitivanje također pokazalo da agalzidaza nema utjecaja na farmakokinetiku migalastata. Galafold nije namijenjen za istodobnu primjenu s enzimskom nadomjesnom terapijom.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Na temelju *in vitro* podataka, utvrđeno je da migalastat nije induktor enzima CYP1A2, 2B6 ili 3A4. Nadalje, migalastat nije inhibitor niti supstrat enzima CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ili 3A4/5. Migalastat nije supstrat za MDR1 ili BCRP, niti je inhibitor humanih efluksnih transportera BCRP, MDR1 ili BSEP. Osim toga, migalastat nije supstrat za MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3 ili OCT2 niti je inhibitor humanih transportera za unos OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1 ili MATE2-K.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnoj dobi/kontracepcija u muškaraca i žena

Galafold se ne preporučuje ženama u reproduktivnoj dobi koje ne koriste kontracepciju.

Trudnoća

Postoje ograničeni podaci o primjeni lijeka Galafold u trudnica. U kunića je razvojna toksičnost uočena samo pri dozama toksičnim za majku (vidjeti dio 5.3). Primjena lijeka Galafold ne preporučuje se tijekom trudnoće.

Dojenje

Nije poznato luči li se Galafold u majčino mlijeko u ljudi. Međutim, pokazalo se da se migalastat izlučuje u mlijeku štakora u laktaciji. U skladu s tim, ne može se isključiti rizik od izloženosti migalastatu u dojenčeta. Nužno je odlučiti treba li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje lijekom Galafold uzimajući u obzir korist dojenja za dijete u odnosu na korist liječenja za majku.

Plodnost

Učinci lijeka Galafold na plodnost u ljudi nisu ispitani. Prolazna i potpuno reverzibilna neplodnost u mužjaka štakora bila je povezana s liječenjem migalastatom pri primjeni svih ispitivanih doza. Potpuna reverzibilnost zabilježena je nakon 4 tjedna od prestanka uzimanja lijeka. Slični nalazi primijećeni su u pretkliničkoj fazi nakon liječenja drugim iminošećerima (vidjeti dio 5.3). Migalastat nije imao učinka na plodnost u ženki štakora.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Galafold ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešća nuspojava bila je glavobolja koja je zabilježena u otprilike 10 % bolesnika koji su primali Galafold.

Tablični popis nuspojava

Učestalost se određuje kako slijedi: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nije poznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). U okviru svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane redoslijedom od veće prema manjoj učestalosti u okviru svakog razreda klasifikacije organskih sustava.

Tablica 1.: Nuspojave lijeka Galafold zabilježene u kliničkim ispitivanjima

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često
Psihijatrijski poremećaji		depresija
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja	parestezija omaglica hipoestezija
Poremećaji uha i labirinta		vertoglavica
Srčani poremećaji		palpitacije
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprjsja		dispneja epistaksa
Poremećaji probavnog sustava		proljev mučnina bol u trbuhu zatvor

		suha usta urgencija za defekaciju dispepsija
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		osip svrbež
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		mišićni grčevi mialgija tortikolis bol u udovima
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		proteinurija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		umor bol
Pretrage		povišena razina kreatin fosfokinaze u krvi povećana težina

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

U slučaju predoziranja preporučuje se opća medicinska skrb. Najčešća nuspojava zabilježena pri dozama lijeka Galafold od najviše 1250 mg bila je glavobolja, odnosno pri dozama od najviše 2000 mg omaglica.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Različiti lijekovi s djelovanjem na probavni sustav i metabolizam
ATK oznaka: A16AX14

Fabryjeva bolest je progresivni X-vezani poremećaj nakupljanja u lizosomima koji se javlja u muškaraca i žena. Mutacije u genu *GLA* koje uzrokuju Fabryjevu bolest dovode do nedostatka lizosomskog enzima α -galaktozidaze A (α -Gal A) koji je potreban za metabolizam supstrata glikosfingolipida (npr. supstrata GL-3, lyso-Gb₃). Stoga se smanjena aktivnost enzima α -Gal A povezuje s progresivnim nakupljanjem supstrata u podložnim organima i tkivima što dovodi do morbiditeta i mortaliteta povezanih s Fabryjevom bolešću.

Mehanizam djelovanja

Određene mutacije gena *GLA* mogu rezultirati stvaranjem abnormalno smotanih i nestabilnih mutiranih oblika enzima α -Gal A. Migalastat je farmakološki šaperon koji je osmišljen kako bi se selektivno i reverzibilno te s visokim afinitetom vezao za aktivna mjesta određenih mutiranih oblika enzima α -Gal A čiji genotipovi imaju mutacije koje omogućuju odgovor na liječenje. Vezivanje migalastata stabilizira te mutirane oblike enzima α -Gal A u endoplazmatskom retikulumu i olakšava

njihov pravilan transport do lizosoma. Jednom kada je u lizosomima, odvajanje migalastata obnavlja aktivnost enzima α -Gal A, što dovodi do katabolizma supstrata GL-3 i srodnih supstrata.

Mutacije gena *GLA* koje omogućuju i koje isključuju odgovor na liječenje lijekom Galafold navedene su u tablici 2., odnosno tablici 3. u nastavku. Mutacije gena *GLA* dostupne su također za zdravstvene radnike na adresi: www.galafoldamenabilitytable.com.

Navedene promjene nukleotida predstavljaju potencijalne promjene slijeda DNK koje rezultiraju mutacijom aminokiseline. Mutacija aminokiseline (promjena slijeda u proteinu) je najrelevantnija kod određivanja odgovora na lijek. Ako je dvostruka mutacija prisutna na istom kromosomu (i u muškaraca i u žena), takav će bolesnik odgovoriti na liječenje ako je dvostruka mutacija prisutna u jednom od unosa u tablici 2 (npr. D55V/Q57L). Ako je dvostruka mutacija prisutna na različitim kromosomima (samo u žena), takva će bolesnica odgovoriti na liječenje ako je bilo koja od pojedinačnih mutacija prisutna u tablici 2.

Tablica 2.: Tablica mutacija koje omogućuju odgovor na lijek Galafold (migalastat)

Promjena nukleotida	Promjena nukleotida	Promjena slijeda u proteinu
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 ili c.70T>A	c.T70C ili c.T70A	W24R
c.70T>G	c.T70G	W24G
c.72G>C ili c.72G>T	c.G72C ili 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 ili c.102T>A	c.T102G ili c.T102A	N34K
c.103G>C ili c.103G>A	c.G103C ili 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 ili c.108G>T	c.G108C ili c.G108T	L36F
c.109G>A	c.G109A	A37T
c.110C>T	c.C110T	A37V
c.122C>T	c.C122T	T41I
c.124A>C ili c.124A>T	c.A124C ili 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

Tablica 2.: Tablica mutacija koje omogućuju odgovor na lijek Galafold (migalastat)

Promjena nukleotida	Promjena nukleotida	Promjena slijeda u proteinu
c.126G>A ili c.126G>C ili c.126G>T	c.G126A ili c.G126C ili c.G126T	M42I
c.137A>C	c.A137C	H46P
c.142G>C	c.G142C	E48Q
c.152T>A	c.T152A	M51K
c.153G>A ili c.153G>T ili c.153G>C	c.G153A ili c.G153T ili 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 ili c.207C>G	c.C207A ili c.C207G	F69L
c.214A>G	c.A214G	M72V
c.216G>A ili c.216G>T ili c.216G>C	c.G216A ili c.G216T ili 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 ili c.261G>T	c.G261C ili c.G261T	E87D
c.265C>T	c.C265T	L89F
c.272T>C	c.T272C	I91T
c.288G>A ili c.288G>T ili c.288G>C	c.G288A ili c.G288T ili 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.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

Tablica 2.: Tablica mutacija koje omogućuju odgovor na lijek Galafold (migalastat)

Promjena nukleotida	Promjena nukleotida	Promjena slijeda u proteinu
c.337T>C ili c.339T>A ili c.339T>G	c.T337C ili c.T339A ili 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 ili c.408T>G	c.T408A ili 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 ili c.471G>T	c.G471C ili 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 ili c.525C>A	c.C525G ili 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
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 ili c.561G>A ili c.561G>C	c.G561T ili c.G561A ili c.G561C	M187I
c.572T>A	c.T572A	L191Q

Tablica 2.: Tablica mutacija koje omogućuju odgovor na lijek Galafold (migalastat)

Promjena nukleotida	Promjena nukleotida	Promjena slijeda u proteinu
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 ili c.609G>T	c.G609C ili 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 ili c.687T>G	c.T687A ili c.T687G	F229L
c.695T>C	c.T695C	I232T
c.713G>A	c.G713A	S238N
c.716T>C	c.T716C	I239T
c.720G>C ili c.720G>T	c.G720C ili 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

Tablica 2.: Tablica mutacija koje omogućuju odgovor na lijek Galafold (migalastat)

Promjena nukleotida	Promjena nukleotida	Promjena slijeda u proteinu
c.729G>C ili c.729G>T	c.G729C ili 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 ili c.747C>A	c.C747G ili 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 ili c.772G>A	c.G772C ili 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 ili c.831G>C	c.G831T ili c.G831C	W277C
c.832A>T	c.A832T	N278Y
c.835C>G	c.C835G	Q279E
c.838C>A	c.C838A	Q280K
c.840A>T ili c.840A>C	c.A840T ili 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 ili c.868A>T	c.A868C ili c.A868T	M290L

Tablica 2.: Tablica mutacija koje omogućuju odgovor na lijek Galafold (migalastat)

Promjena nukleotida	Promjena nukleotida	Promjena slijeda u proteinu
c.869T>C	c.T869C	M290T
c.870G>A ili c.870G>C ili c.870G>T	c.G870A ili c.G870C ili 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 ili c.886A>C	c.A886T ili c.A886C	M296L
c.887T>C	c.T887C	M296T
c.888G>A ili c.888G>T ili c.888G>C	c.G888A ili c.G888T ili c.G888C	M296I
c.893A>G	c.A893G	N298S
c.897C>G ili c.897C>A	c.C897G ili 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 ili c.924A>C	c.A924T ili 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 ili c.936G>C	c.G936T ili 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
c.962A>G	c.A962G	Q321R
c.962A>T	c.A962T	Q321L
c.963G>C ili c.963G>T	c.G963C ili c.G963T	Q321H
c.964G>A	c.G964A	D322N
c.964G>C	c.G964C	D322H
c.966C>A ili c.966C>G	c.C966A ili c.C966G	D322E
c.968C>G	c.C968G	P323R
c.973G>A	c.G973A	G325S

Tablica 2.: Tablica mutacija koje omogućuju odgovor na lijek Galafold (migalastat)

Promjena nukleotida	Promjena nukleotida	Promjena slijeda u proteinu
c.973G>C	c.G973C	G325R
c.978G>C ili c.978G>T	c.G978C ili 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 ili c.1074G>C	c.G1074T ili 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
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

Tablica 2.: Tablica mutacija koje omogućuju odgovor na lijek Galafold (migalastat)

Promjena nukleotida	Promjena nukleotida	Promjena slijeda u proteinu
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

Mutacije koje isključuju odgovor na liječenje lijekom Galafold navedene su u tablici 3. u nastavku.

Pojam NEPOZNATO u stupcu „promjena slijeda u proteinu” označava da se promjene slijeda u proteinu uzrokovane mutacijama ne mogu jednostavno izvesti iz promjena u nukleotidima te ih je potrebno eksperimentalno utvrditi. U tim slučajevima upitnici u popratnim zagradama označavaju da promjene koje su tamo istaknute nisu eksperimentalno potvrđene te možda nisu točne.

Tablica 3.: Mutacije koje isključuju odgovor na lijek Galafold (migalastat)

Promjena nukleotida	Promjena nukleotida	Promjena slijeda u proteinu
c.1A>C ili c.1A>T	c.A1C ili 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 ili c.3G>T ili c.3G>C	c.G3A ili c.G3T ili 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 ili c.72G>A	c.G71A ili 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>C	c.G127C	G43R
c.127G>A	c.G127A	G43S
c.128G>A	c.G128A	G43D

Tablica 3.: Mutacije koje isključuju odgovor na lijek Galafold (migalastat)

Promjena nukleotida	Promjena nukleotida	Promjena slijeda u proteinu
c.128G>T	c.G128T	G43V
c.131G>A ili c.132G>A	c.G131A ili c.G132A	W44X
c.132G>T ili c.132G>C	c.G132T ili c.G132C	W44C
c.134T>C	c.T134C	L45P
c.134T>G	c.T134G	L45R
c.134_138delTGCACinsGCTC G	c.134_138delTGCACinsGCT CG	L45R/H46S
c.136C>T	c.C136T	H46Y
c.137A>T	c.A137T	H46L
c.137A>G	c.A137G	H46R
c.[138C>G; 153G>T; 167G>T]	c.C138G/G153T/G167T	H46Q/M51I/C56F
c.139T>C ili c.139T>A	c.T139C ili c.T139A	W47R
c.139T>G	c.T139G	W47G
c.140G>A ili 141G>A	c.G140A ili G141A	W47X
c.140G>T	c.G140T	W47L
c.141G>C ili c.141G>T	c.G141C ili c.G141T	W47C
c.142G>A	c.G142A	E48K
c.144G>T ili c.144G>C	c.G144T ili 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 ili c.155G>C	c.T154A ili 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 ili c.167G>C	c.T166A ili c.G167C	C56S
c.168C>A	c.C168A	C56X
c.187T>C	c.T187C	C63R
c.188G>A	c.G188A	C63Y
c.187T>A ili c.188G>C	c.T187A ili c.G188C	C63S
c.194G>C (pretpostavljeno mjesto prekranja)	c.G194C (pretpostavljeno mjesto prekranja)	NEPOZNATO(S65T)
c.194G>T (pretpostavljeno mjesto prekranja)	c.G194T (pretpostavljeno mjesto prekranja)	NEPOZNATO(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 ili c.228G>A ili c.228G>T	c.G228C ili c.G228A ili c.G228T	M76I

Tablica 3.: Mutacije koje isključuju odgovor na lijek Galafold (migalastat)

Promjena nukleotida	Promjena nukleotida	Promjena slijeda u proteinu
c.233C>G ili c.233C>A	c.C233G ili c.C233A	S78X
c.235G>T	c.G235T	E79X
c.241T>C ili c.241T>A	c.T241C ili c.T241A	W81R
c.242G>A ili c.243G>A	c.G242A ili c.G243A	W81X
c.242G>C	c.G242C	W81S
c.243G>T ili c.243G>C	c.G243T ili 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 ili c.258T>A	c.T258G ili 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 ili c.279C>A	c.C279G ili c.C279A	D93E
c.280T>G	c.T280G	C94G
c.280T>A ili c.281G>C	c.T280A ili 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 ili c.285G>A	c.G284A ili c.G285A	W95X
c.284G>T	c.G284T	W95L
c.284G>C	c.G284C	W95S
c.285G>T ili c.285G>C	c.G285T ili c.G285C	W95C
c.295C>T	c.C295T	Q99X
c.299G>A	c.G299A	R100K
c.299G>C	c.G299C	R100T
c.305C>G ili c.305C>A	c.C305G ili c.C305A	S102X
c.307G>C	c.G307C	E103Q
c.307G>T	c.G307T	E103X
c.317T>G	c.T317G	L106R
c.319C>T	c.C319T	Q107X
c.320A>T	c.A320T	Q107L
c.331C>T	c.C331T	Q111X
c.334C>T	c.C334T	R112C
c.334C>A	c.C334A	R112S

Tablica 3.: Mutacije koje isključuju odgovor na lijek Galafold (migalastat)

Promjena nukleotida	Promjena nukleotida	Promjena slijeda u proteinu
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 ili c.369T>A	c.T369G ili 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 ili c.394G>C	c.G394A ili 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 ili c.402T>A	c.T402G ili c.T402A	Y134X
c.406G>C	c.G406C	D136H
c.406G>T	c.G406T	D136Y
c.412G>A ili c.412G>C	c.G412A ili 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 ili c.439G>C	c.G439A ili c.G439C	G147R
c.440G>A	c.G440A	G147E
c.443G>A	c.G443A	S148N
c.442A>C ili c.444T>A ili c.444T>G	c.A442C ili c.T444A ili c.T444G	S148R
c.453C>G ili c.453C>A	c.C453G ili c.C453A	Y151X
c.456C>A ili c.456C>G	c.C456A ili c.C456G	Y152X
c.463G>C	c.G463C	D155H
c.467C>A	c.C467A	A156D
c.469C>T	c.C469T	Q157X
c.484T>C ili c.484T>A	c.T484C ili c.T484A	W162R
c.485G>A ili c.486G>A	c.G485A ili c.G486A	W162X

Tablica 3.: Mutacije koje isključuju odgovor na lijek Galafold (migalastat)

Promjena nukleotida	Promjena nukleotida	Promjena slijeda u proteinu
c.485G>T	c.G485T	W162L
c.486G>C ili c.486G>T	c.G486C ili 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 ili c.504A>T	c.A504C ili 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 ili c.515G>C	c.T514A ili c.G515C	C172S
c.515G>T	c.G515T	C172F
c.515G>A	c.G515A	C172Y
c.516T>G	c.T516G	C172W
c.519C>A ili c.519C>G	c.C519A ili c.C519G	Y173X
c.522T>A	c.T522A	C174X
c.523G>A	c.G523A	D175N
c.530T>A	c.T530A	L177X
c.547G>A (pretpostavljeno mjesto prekranja)	c.G547A (pretpostavljeno mjesto prekranja)	NEPOZNATO (G183S)
c.548G>T	c.G548T	G183V
c.552T>A ili c.552T>G	c.T552A ili 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 ili c.588A>C	c.A588T ili 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 ili c.610T>A	c.T610C ili c.T610A	W204R
c.611G>A ili c.612G>A	c.G611A ili c.G612A	W204X
c.612G>T ili c.612G>C	c.G612T ili 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

Tablica 3.: Mutacije koje isključuju odgovor na lijek Galafold (migalastat)

Promjena nukleotida	Promjena nukleotida	Promjena slijeda u proteinu
c.639G>A (pretpostavljeno mjesto prekrajanja)	c.G639A (pretpostavljeno mjesto prekrajanja)	NEPOZNATO
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 ili c.648T>G	c.T648A ili c.T648G	Y216X
c.658C>T	c.C658T	R220X
c.661C>T	c.C661T	Q221X
c.666C>A ili c.666C>G	c.C666A ili 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 ili c.676T>A	c.T676C ili c.T676A	W226R
c.677G>A ili c.678G>A	c.G677A ili c.G678A	W226X
c.678G>T ili c.678G>C	c.G678T ili 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 ili c.702T>A	c.T702G ili c.T702A	D234E
c.704C>A	c.C704A	S235Y
c.704C>G	c.C704G	S235C
c.704C>T	c.C704T	S235F
c.706T>C ili c.706T>A	c.T706C ili c.T706A	W236R
c.707G>A ili c.708G>A	c.G707A ili c.G708A	W236X
c.707G>T	c.G707T	W236L
c.708G>C ili c.708G>T	c.G708C ili c.G708T	W236C
c.712A>C ili c.714T>A ili c.714T>G	c.A712C ili c.T714A ili c.T714G	S238R
c.718A>T	c.A718T	K240X
c.734G>A ili c.735G>A	c.G734A ili 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 ili c.778G>A	c.G778C ili c.G778A	G260R
c.782G>A	c.G782A	G261D
c.782G>T	c.G782T	G261V
c.784T>A ili c.784T>C	c.T784A ili c.T784C	W262R
c.785G>A ili c.786G>A	c.G785A ili c.G786A	W262X
c.785G>T	c.G785T	W262L

Tablica 3.: Mutacije koje isključuju odgovor na lijek Galafold (migalastat)

Promjena nukleotida	Promjena nukleotida	Promjena slijeda u proteinu
c.786G>C ili c.786G>T	c.G786C ili c.G786T	W262C
c.789T>A ili c.789T>G	c.T789A ili 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 ili c.798T>G	c.T798A ili c.T798G	D266E
c.800T>G	c.T800G	M267R
c.801G>A (pretpostavljeno mjesto prekrajanja)	c.G801A (pretpostavljeno mjesto prekrajanja)	NEPOZNATO (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 ili c.816C>G	c.C816A ili c.C816G	N272K
c.817T>C ili c.819T>A ili c.819T>G	c.T817C ili c.T819A ili 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 ili c.831G>A	c.G830A ili c.G831A	W277X
c.835C>T	c.C835T	Q279X
c.835C>A	c.C835A	Q279K
c.836A>G	c.A836G	Q279R
c.837G>C ili c.837G>T	c.G837C ili 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 ili c.859T>A	c.T859C ili c.T859A	W287R
c.859T>G	c.T859G	W287G
c.860G>A ili c.861G>A	c.G860A ili c.G861A	W287X
c.861G>C ili c.861G>T	c.G861C ili c.G861T	W287C

Tablica 3.: Mutacije koje isključuju odgovor na lijek Galafold (migalastat)

Promjena nukleotida	Promjena nukleotida	Promjena slijeda u proteinu
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 ili c.881T>A	c.T881G ili c.T881A	L294X
c.890C>G	c.C890G	S297C
c.890C>T	c.C890T	S297F
c.892A>C	c.A892C	N298H
c.894T>G ili c.894T>A	c.T894G ili 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 ili c.960T>A	c.T960G ili 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 ili c.982G>C	c.G982A ili 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 ili c.1018T>A	c.T1018C ili c.T1018A	W340R
c.1019G>C	c.G1019C	W340S
c.1019G>A ili c.1020G>A	c.G1019A ili c.G1020A	W340X
c.1021G>A	c.G1021A	E341K
c.1021G>T	c.G1021T	E341X

Tablica 3.: Mutacije koje isključuju odgovor na lijek Galafold (migalastat)

Promjena nukleotida	Promjena nukleotida	Promjena slijeda u proteinu
c.1023A >C ili c.1023A>T	c.A1023C ili 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 ili c.1034C>A	c.C1034G ili c.C1034A	S345X
c.1042G>C	c.G1042C	A348P
c.1045T>C ili c.1045T>A	c.T1045C ili c.T1045A	W349R
c.1046G>A ili c.1047G>A	c.G1046A ili 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 ili c.1065C>G	c.C1065A ili c.C1065G	N355K
c.1069C>T	c.C1069T	Q357X
c.1072G>A	c.G1072A	E358K
c.1081G>T	c.G1081T	G361X
c.1081G>A ili c.1081G>C	c.G1081A ili c.G1081C	G361R
c.1088G>C	c.G1088C	R363P
c.1095T>A ili c.1095T>G	c.T1095A ili 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 ili c.1149C>G ili c.1149C>A	c.T1147C ili c.C1149G ili 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
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 ili c.1197G>A	c.G1196A ili c.G1197A	W399X

Tablica 3.: Mutacije koje isključuju odgovor na lijek Galafold (migalastat)

Promjena nukleotida	Promjena nukleotida	Promjena slijeda u proteinu
c.1196G>C	c.G1196C	W399S
c.1202C>G ili c.1202C>A	c.C1202G ili 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.?_?	NEPOZNATO (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_G28delifs*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
c.184delT	c.184delT	p.S62Pfs*58
c.186delC	c.186delC	p.S62fs*58
g.2594_10904dup	c.195-2500_999+197dup	NEPOZNATO
g.3422_6041delinsCG	c.194+2049_369+773del2620insCG	NEPOZNATO

Tablica 3.: Mutacije koje isključuju odgovor na lijek Galafold (migalastat)

Promjena nukleotida	Promjena nukleotida	Promjena slijeda u proteinu
g.?_?del	c.195-?_547+?del	NEPOZNATO (del Exon2_3?)
g.?_?dup	c.?_?dup	NEPOZNATO (Exon2_4dup?)
g.2934_6378del	c.194+1561_370-891del	NEPOZNATO (E66_Y123del; del Exon2?)
g.3396_6012del	c.194+2023_370-1257del	NEPOZNATO (E66_Y123del; del Exon2?)
g.3260_6410del	c.194+1887_370-859del	NEPOZNATO (E66_Y123del; del Exon2?)
g.2979_6442del	c.194+1606_369+1174del	NEPOZNATO (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	NEPOZNATO
g.5106_5919delins231	c.207_369+651del814ins231	NEPOZNATO (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.113del6aa
c.354_368del	c.354_368del	p.Q119_Y123del
c.358del6	c.358del6	p.120del2aa/L120H
c.363delT	c.363delT	p.A121fs*8
g.5271_9366del4096insT	c.369+3_639+954del3129insT	NEPOZNATO (del Exon3 i 4?)
g.6009_9741del	c.369+741_640-390del	NEPOZNATO (del Exon3 i 4?)
g.6547_9783del	c.369+1279_640-348del	NEPOZNATO (del Exon3 i 4?)
g.6736_11545del	c.370-533_c.1290+277del	NEPOZNATO (del Exon3_7?)
g.7086_7487del	c.370-183_547+41del	NEPOZNATO (del Exon3?)
g.>5.5kdel to 3UTR	c.?_?del	NEPOZNATO (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

Tablica 3.: Mutacije koje isključuju odgovor na lijek Galafold (migalastat)

Promjena nukleotida	Promjena nukleotida	Promjena slijeda u proteinu
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	NEPOZNATO (del Exon5 7?)
g.[10237_11932del; 11933_12083inv; 12084_12097del]	g.[10237_11932del; 11933_12083inv; 12084_12097del]	NEPOZNATO
c.646dupT	c.646dupT	p.Y216Lfs*15
c.646delT	c.646delT	p.Y216Ifs*23
c.650_663dup14	c.650_663dup14	p.Q221fs*23
c.672_673ins37	c.672_673ins37	p.H225Tfs*18
c.674_732del	c.674_732del	p.H225Lfs*5
c.678delG	c.678delG	p.A230Lfs*9
c.700_702del	c.700_702del	p.D234del
c.715_717del	c.715_717del	p.delI239
c.716dupT	c.716dupT	p.I239fs*10
c.718_719del	c.718_719del	p.K240Efs*8
c.719dupA	c.719dupA	p.K240fs*9
c.722delG	c.722delG	p.S241Ifs*27
c.723dupT	c.723dupT	p.I242Yfs*8
c.736_739delinsCAA	c.736_739delinsCAA	p.T246Qfs*21
c.732delC	c.732delC	p.D244fs*24
c.741ins9	c.741ins9	p.247ins3
c.744delT	c.744delT	p.F248Lfs*20
c.744_745del	c.744_745del	p.F248Lfs*6
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	NEPOZNATO
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

Tablica 3.: Mutacije koje isključuju odgovor na lijek Galafold (migalastat)

Promjena nukleotida	Promjena nukleotida	Promjena slijeda u proteinu
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.V281AdeIT282
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
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.358deIE
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

Tablica 3.: Mutacije koje isključuju odgovor na lijek Galafold (migalastat)

Promjena nukleotida	Promjena nukleotida	Promjena slijeda u proteinu
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.1114_1115insTCCC	c.1114_1115insTCCC	p.G373Pfs*1
c.1102delGinsTTATAC	c.1102delGinsTTATAC	p.A368delinsFYfs*23
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	NEPOZNATO
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	NEPOZNATO
IVS1+39delAT	c.194+39delAT	NEPOZNATO
IVS1-1G>A	c.195-1G>A	NEPOZNATO
IVS1-1G>T	c.195-1G>T	NEPOZNATO
IVS1-2A>G	c.195-2A>G	NEPOZNATO
IVS1-2A>G;IVS1-49T>C	c.[195-2A>G;195-49T>C]	NEPOZNATO
IVS2+1G>A	c.369+1G>A	NEPOZNATO
IVS2+1G>T	c.369+1G>T	NEPOZNATO
IVS2+2T>G	c.369+2T>G	NEPOZNATO
IVS2-2A>G	c.370-2A>G	NEPOZNATO
IVS3+1G>A	c.547+1G>A	NEPOZNATO
IVS3+1G>C	c.547+1G>C	NEPOZNATO
IVS3-162A>T	c.548-162A>T	NEPOZNATO
IVS3-2A>G	c.548-2A>G	NEPOZNATO

Tablica 3.: Mutacije koje isključuju odgovor na lijek Galafold (migalastat)

Promjena nukleotida	Promjena nukleotida	Promjena slijeda u proteinu
IVS3-1G>A	c.548-1G>A	NEPOZNATO
IVS3-1G>C	c.548-1G>C	NEPOZNATO
IVS3-1G>T	c.548-1G>T	NEPOZNATO
IVS4+1G>A	c.639+1G>A	NEPOZNATO
IVS4+1G>C	c.639+1G>C	NEPOZNATO
IVS4+4A>T	c.639+4A>T	NEPOZNATO
IVS4+861C>T	c.639+861C>T	NEPOZNATO
IVS4+919G>A	c.639+919G>A	NEPOZNATO
IVS4-859C>T	c.640-859C>T	NEPOZNATO
IVS4-11T>A	c.640-11T>A	NEPOZNATO
IVS4-3C>G	c.640-3C>G	NEPOZNATO
IVS4-2A>T	c.640-2A>T	NEPOZNATO
IVS4-1G>A	c.640-1G>A	NEPOZNATO
IVS4-1G>T	c.640-1G>T	NEPOZNATO
IVS5+2T>C	c.801+2T>C	NEPOZNATO
IVS5+3A>G	c.801+3A>G	NEPOZNATO
IVS5+3A>T	c.801+3A>T	NEPOZNATO
IVS5+4A>G	c.801+4A>G	NEPOZNATO
IVS5-2A>G	c.802-2A>G	NEPOZNATO
IVS6+1G>T	c.999+1G>T	NEPOZNATO
IVS6+2T>C	c.999+2T>C	NEPOZNATO
IVS6-2A>G	c.1000-2A>G	NEPOZNATO
IVS6-2A>T	c.1000-2A>T	NEPOZNATO
IVS6-1G>A	c.1000-1G>A	NEPOZNATO
IVS6-1G>C	c.1000-1G>C	NEPOZNATO
IVS6-10G>A; IVS6-22C>T	c.[1000-10G>A; 1000-22C>T]	NEPOZNATO

NP GAL 0719

Nisu ispitane sve mutacije.

Farmakodinamički učinci

Liječenje lijekom Galafold u farmakodinamičkim ispitivanjima faze 2 u većine je bolesnika općenito dovelo do povećanja aktivnosti endogenog enzima α -Gal A u bijelim krvnim stanicama te u koži i bubrezima. U bolesnika s mutacijama koje omogućavaju odgovor na liječenje, razine GL-3 imale su tendenciju smanjenja u urinu te u intersticijskim kapilarama bubrega.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Klinička djelotvornost i sigurnost lijeka Galafold ocijenjene su u dvama pivotalnim ispitivanjima faze 3 te u dva otvorena nastavka ispitivanja. Svi bolesnici primili su preporučenu dozu lijeka Galafold od 123 mg svaki drugi dan.

Prvo ispitivanje faze 3 (ATTRACT) bilo je randomizirano otvoreno ispitivanje s aktivnim usporednim lijekom kojim su ocijenjene djelotvornost i sigurnost lijeka Galafold u usporedbi s enzimskom nadomjesnom terapijom (ERT, engl. *enzyme replacement therapy*) (agalzidaza beta, agalzidaza alfa) u 52 muških i ženskih bolesnika s Fabryjevom bolešću koji su primali ERT prije pridruživanja ispitivanju te koji imaju mutacije koje omogućuju odgovor na liječenje (ispitivanje s bolesnicima koji su prethodno primali ERT). Ispitivanje je bilo strukturirano u dva razdoblja. Tijekom prvog razdoblja (18-mjesečno) bolesnici koji su prethodno primali ERT bili su randomizirani na prelazak s ERT-a na

lijek Galafold ili na nastavak uzimanja ERT-a. Drugo je razdoblje bilo neobavezni 12-mjesečni otvoreni nastavak ispitivanja gdje su svi ispitanici primali Galafold.

Drugo ispitivanje faze 3 (FACETS) bilo je 6-mjesečno randomizirano, dvostruko slijepo i placebom kontrolirano ispitivanje (tijekom 6. mjeseca) s 18-mjesečnim otvorenim razdobljem radi ocjenjivanja djelotvornosti i sigurnosti lijeka Galafold u 50 muških i ženskih bolesnika s Fabryjevom bolešću koji nisu prethodno primali ERT ili koji su prethodno primali ERT i prekinuli su terapiju na najmanje šest mjeseci te koji imaju mutacije koje omogućuju odgovor na liječenje (ispitivanje s bolesnicima koji nisu prethodno primali ERT).

Prvi otvoreni nastavak ispitivanja (AT1001-041) uključivao je bolesnike iz ispitivanja faze 2 i faze 3 i završen je. Srednja vrijednost duljine izloženosti dozi lijeka Galafold od 123 mg (koja se nalazi na tržištu) svakog drugog dana u bolesnika koji su završili ispitivanje AT1001-041 bila je 3,57 (\pm 1,23) godina (n = 85). Maksimalna izloženost bila je 5,6 godina.

Drugi otvoreni nastavak ispitivanja (AT1001-042) uključuje i bolesnike koji su prešli iz nastavka ispitivanja AT1001-041 i one koji su prešli izravno iz ispitivanja faze 3, ATTRACT, i još uvijek je u tijeku.

Funkcija bubrega

U ispitivanju s bolesnicima koji su prethodno primali ERT, funkcija bubrega ostala je stabilna do 18 mjeseci terapije lijekom Galafold. Srednja godišnja stopa promjene u $eGFR_{CKD-EPI}$ iznosila je $-0,40 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ (95 % CI: $-2,272; 1,478$; n = 34) u skupini koja je primala Galafold u usporedbi s $-1,03 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ (95 % CI: $-3,636; 1,575$; n = 18) u skupini koja je primala ERT. Srednja godišnja stopa promjene od početne vrijednosti $eGFR_{CKD-EPI}$ u bolesnika liječenih lijekom Galafold u trajanju od 30 mjeseci bila je $-1,72 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ (95 % CI: $-2,653; -0,782$; n = 31).

U ispitivanju i otvorenom nastavku ispitivanja s bolesnicima koji nisu prethodno primali ERT, funkcija bubrega ostala je stabilna do 5 godina terapije lijekom Galafold. Nakon prosječnog razdoblja od 3,4 godine liječenja, srednja godišnja stopa promjene u $eGFR_{CKD-EPI}$ iznosila je $-0,74 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ (95 % CI: $-1,89; 0,40$; n = 41). Nisu zabilježene klinički značajne razlike tijekom početnog 6-mjesečnog, placebom kontroliranog razdoblja.

Indeks mase lijevog ventrikula (LVMi)

U ispitivanju s bolesnicima koji su prethodno primali ERT, a nakon 18-mjesečnog liječenja lijekom Galafold, došlo je do statistički značajnog smanjenja LVMi ($p < 0,05$). Početne vrijednosti bile su $95,3 \text{ g/m}^2$ za skupinu koja je primala Galafold i $92,9 \text{ g/m}^2$ za skupinu koja je primala ERT, a srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti u LVMi u 18. mjesecu bila je $-6,6$ (95 % CI: $-11,0; -2,1$; n = 31) za Galafold i $-2,0$ (95 % CI: $-11,0; 7,0$; n = 13) za ERT. Promjena LVMi (g/m^2) od početne vrijednosti do 18. mjeseca u bolesnika s hipertrofijom lijevog ventrikula (ženski bolesnici s početnom vrijednošću LVMi $> 95 \text{ g/m}^2$ te muški bolesnici s početnom vrijednošću LVMi $> 115 \text{ g/m}^2$) iznosila je $-8,4$ (95 % CI: $-15,7; 2,6$; n = 13) za migalostat i $4,5$ (95 % CI: $-10,7; 18,4$; n = 5) za ERT. Nakon 30 mjeseci liječenja lijekom Galafold, srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti u LVMi bila je $-3,8$ (95 % CI: $-8,9; 1,3$; n = 28), a srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti u LVMi u bolesnika s hipertrofijom lijevog ventrikula na početku bila je $-10,0$ (95 % CI: $-16,6; -3,3$; n = 10).

U ispitivanju s bolesnicima koji nisu prethodno primali ERT, Galafold je doveo do statistički značajnog smanjenja LVMi ($p < 0,05$); srednja vrijednost promjene u odnosu na početnu vrijednost LVMi od 18. do 24. mjeseca iznosila je $-7,7$ (95 % CI: $-15,4; -0,01$; n = 27). Nakon praćenja u otvorenom nastavku ispitivanja, srednja vrijednost promjene u odnosu na početnu vrijednost LVMi u 36. mjesecu iznosila je $-8,3$ (95 % CI: $-17,1; 0,4$; n = 25), a u 48. mjesecu iznosila je $-9,1$ (95 % CI: $-20,3; 2,0$; n = 18). Srednja vrijednost promjene u odnosu na početnu vrijednost LVMi od 18. do 24. mjeseca u bolesnika s hipertrofijom lijevog ventrikula na početku (ženski bolesnici s početnom vrijednošću LVMi $> 95 \text{ g/m}^2$ ili muški bolesnici s početnom vrijednošću LVMi $> 115 \text{ g/m}^2$) iznosila je $-18,6$ (95 % CI: $-38,2; 1,0$; n = 8). Nakon praćenja u otvorenom nastavku ispitivanju, srednja vrijednost promjene u odnosu na početnu vrijednost LVMi u bolesnika s hipertrofijom lijevog

ventrikula na početku u 36. mjesecu iznosila je -30,0 (95 % CI: -57,9; -2,2; n = 4), a u 48. mjesecu iznosila je -33,1 (95 % CI: -60,9; -5,4; n = 4). Nisu zabilježene klinički značajne razlike u pogledu LVMi tijekom početnog 6-mjesečnog, placebo kontroliranog razdoblja.

Supstrat bolesti

U ispitivanju s bolesnicima koji su prethodno primali ERT, razine lyso-Gb₃ u plazmi blago su se povećale, ali ostale su niske u bolesnika s mutacijama koje omogućuju odgovor na liječenje koji su liječeni lijekom Galafold u razdoblju od 30 mjeseci trajanja ispitivanja. Razine lyso-Gb₃ u plazmi također su ostale niske u bolesnika koji su primali ERT u razdoblju do 18 mjeseci.

U ispitivanju s bolesnicima koji nisu prethodno primali ERT, Galafold je pokazao statistički značajna smanjenja koncentracija lyso-Gb₃ u plazmi te inkluzija GL-3 u intersticijskim bubrežnim kapilarama u bolesnika s mutacijama koje omogućuju odgovor na liječenje. Bolesnici koji su bili randomizirani u skupinu koja je primala Galafold u 1. fazi pokazali su statistički značajno veće smanjenje (\pm SEM) srednjeg taloženja GL-3 u intersticijskim kapilarama ($-0,25 \pm 0,10$; -39%) u 6. mjesecu u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo ($+0,07 \pm 0,13$; $+14\%$) ($p = 0,008$). Bolesnici koji su bili randomizirani u skupinu koja je primala placebo u 1. fazi te koji su prešli na Galafold u 6. mjesecu (2.faza) također su pokazali statistički značajno smanjenje inkluzija GL-3 u intersticijskim kapilarama u 12. mjesecu ($-0,33 \pm 0,15$; -58%) ($p = 0,014$). Kvalitativna smanjenja razina GL-3 primijećena su u više vrsta bubrežnih stanica: podocitima, mezangijalnim stanicama, glomerularnim endotelnim stanicama, tijekom 12 mjeseci liječenja lijekom Galafold.

Kompozitni klinički ishod

U ispitivanju s bolesnicima koji su prethodno primali ERT, analiza kompozitnog kliničkog ishoda koji se sastojao od bubrežnih, srčanih i cerebrovaskularnih događaja ili smrti, je pokazala kako je učestalost događaja primijećenih u skupini koja je primala Galafold iznosila 29 %, u usporedbi s 44 % u skupini koja je primala ERT tijekom 18 mjeseci. Učestalost događaja u bolesnika liječenih lijekom Galafold tijekom 30 mjeseci (32 %) bila je slična 18-mjesečnom razdoblju.

Ishod na temelju procjene bolesnika – ljestvica za ocjenu gastrointestinalnih simptoma

U ispitivanju s bolesnicima koji prethodno nisu primali ERT, analize ljestvice za ocjenu gastrointestinalnih simptoma pokazale su da je liječenje lijekom Galafold bilo povezano sa statistički značajnim ($p < 0,05$) poboljšanjima u odnosu na skupinu koja je primala placebo od početka ispitivanja do 6. mjeseca u području proljeva te refluksa za bolesnike koji su imali simptome na početku ispitivanja. Tijekom otvorenog nastavka ispitivanja statistički značajna poboljšanja ($p < 0,05$) u odnosu na početnu vrijednost primijećena su u području proljeva i probavnih tegoba, uz trend poboljšanja u području konstipacije.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Galafold u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u liječenju Fabryjeve bolesti (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Apsolutna bioraspoloživost (AUC) za jednokratnu oralnu dozu migalastatklorida od 150 mg ili jednokratnu intravensku infuziju od 150 mg u trajanju od 2 sata iznosila je otprilike 75 %. Nakon jednokratne oralne doze otopine migalastatklorida od 150 mg, vrijeme do postizanja maksimalnih koncentracija u plazmi iznosilo je otprilike 3 sata. Izloženost migalastatu u plazmi ($AUC_{0-\infty}$) i C_{max} pokazali su povećanje proporcionalno dozi pri oralnim dozama migalastatklorida od 50 mg do 1250 mg.

Migalastat primijenjen uz obrok s visokim udjelom masti ili sat vremena prije obroka s visokim udjelom masti ili laganog obroka ili sat vremena nakon laganog obroka doveo je do značajnih smanjenja srednje ukupne izloženosti migalastatu ($AUC_{0-\infty}$) od 37 % do 42 %, te do smanjenja srednje maksimalne izloženosti migalastatu (C_{max}) od 15 do 40 % u usporedbi s primjenom natašte. Vidjeti dio 4.2.

Distribucija

U zdravih dobrovoljaca volumen distribucije (V_z/F) migalastata nakon povećavanja jednokratne oralne doze (25 – 675 mg migalastat HCl) kretao se u rasponu od 77 do 133 l, što je pokazalo dobru distribuciju lijeka u tkiva, te prelazi ukupnu količinu vode u tijelu (42 litre). Nije bilo primijećeno vezanje na proteine plazme nakon primjene [^{14}C]-migalastatklorida u rasponu koncentracija između 1 i 100 μM .

Biotransformacija

Na temelju podataka *in vivo* zaključuje se da je migalastat supstrat za UGT enzim koji predstavlja manje značajan put eliminacije. Migalastat nije supstrat za P-glikoprotein (P-gP) *in vitro* i ne smatra se vjerojatnim da bi migalastat bio podložan interakciji lijekova s citokromima P450. Farmakokinetičko ispitivanje u zdravih muških dobrovoljaca s dozom od 150 mg [^{14}C]-migalastata HCl pokazalo je da se 99 % radioaktivno označene doze nađene u plazmi sastojalo od neizmijenjenog migalastata (77 %) te od tri dehidrogenirana konjugirana metabolita O-glukuronida M1 do M3 (13 %). Otprilike 9 % ukupne radioaktivnosti bilo je nedodijeljeno.

Eliminacija

Farmakokinetičko ispitivanje u zdravih muških dobrovoljaca s dozom od 150 mg [^{14}C]-migalastatklorida pokazalo je da je otprilike 77 % radioaktivno označene doze pronađeno u urinu od kojih je 55% bilo izlučeno kao neizmijenjeni migalastat, a 4 % kao kombinirani metaboliti M1, M2 i M3. Otprilike 5 % ukupne radioaktivnosti uzorka bilo je od nedodijeljenih komponenata. Otprilike 20 % ukupne radioaktivno označene doze izlučeno je u fecesu, a neizmijenjeni migalastat bio je jedina mjerena komponenta.

Nakon povećavanja jednokratnih oralnih doza (25 – 675 mg migalastatklorida) nije primijećen nikakav trend za klirens CL/F. Pri dozi od 150 mg CL/F je iznosio otprilike 11 do 14 l/sat. Nakon primjene istih doza srednje poluvrijeme eliminacije ($t_{1/2}$) kretalo se u rasponu od otprilike 3 do 5 sati.

Posebne populacije

Bolesnici s oštećenjem bubrega

Galafold nije ispitivan u bolesnika s Fabryjevom bolešću koji imaju GFR manji od 30 ml/min/1,73 m². U ispitivanju koje je uključivalo davanje jedne doze Galafolda u ispitanika koji nisu imali Fabryjevu bolest s različitim stupnjevima bubrežne insuficijencije, izloženosti su se povećale 4,3 puta u ispitanika s teškim oštećenjem bubrega (GFR < 30 ml/min/1,73 m²).

Bolesnici s oštećenjem jetre

Nisu provedena ispitivanja s ispitanicima s oštećenom funkcijom jetre. S obzirom na puteve metabolizma i izlučivanja, ne očekuje se da smanjena funkcija jetre može utjecati na farmakokinetiku migalastata.

Starije osobe (> 65 godina)

Klinička ispitivanja lijeka Galafold obuhvatila su mali broj bolesnika u dobi od 65 godina i starijih. U analizi populacijske farmakokinetike ocijenjen je učinak dobi na klirens migalastata iz plazme u populaciji bolesnika koji nisu prethodno primali ERT. Razlika u klirensu između bolesnika s Fabryjevom bolešću ≥ 65 godina i onih < 65 godina iznosila je 20 %, što se nije smatralo klinički značajnim.

Spol

Farmakokinetička svojstva migalastata nisu bila značajno različita između muškaraca i žena, neovisno o tome je li se radilo o zdravim dobrovoljcima ili osobama koje boluju od Fabryjeve bolesti.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinička ispitivanja ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju ispitivanja jednokratne doze i ponovljenih doza, uz iznimku prolazne i potpuno reverzibilne neplodnosti u mužjaka štakora povezane s liječenjem migalastatom. Neplodnost povezana s liječenjem migalastatom zabilježena je pri klinički značajnim izloženostima. Potpuna reverzibilnost zabilježena je nakon četiri tjedna od prestanka uzimanja lijeka. Slični nalazi primijećeni su pretklinički nakon liječenja drugim iminošećerima. U ispitivanju embrio-fetalne toksičnosti u kunića, nalazi koji uključuju embrio-fetalnu smrt, smanjenje srednje fetalne težine, usporenu osifikaciju i blago povećanu incidenciju malih koštanih abnormalnosti primijećeni su samo u dozama povezanim s toksičnošću za majku.

U ispitivanju kancerogenosti u štakora u trajanju od 104 tjedna bila je povećana incidencija adenoma stanica otočića gušterače u mužjaka pri razinama doza 19 puta višima od izloženosti (AUC) pri klinički djelotvornoj dozi. Riječ je o čestom spontanom tumoru u mužjaka štakora hranjenih *ad libitum*. U nedostatku sličnih nalaza u ženki, rezultata baterija ispitivanja genotoksičnosti ili ispitivanja kancerogenosti s miševima Tg.rasH2 te nedostatku preneoplastičnih nalaza u gušterači u glodavaca ili majmuna, navedena pojava u mužjaka štakora ne smatra se povezanom s liječenjem te njezin značaj za ljude nije poznat.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Sadržaj kapsule

Prethodno geliran škrob (kukuruzni)
Magnezijev stearat

Ovojnica kapsule

Želatina
Titanijev dioksid (E171)
Indigotin (E132)

Tinta za označavanje

šelak
crni željezov oksid
kalijev hidroksid

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

4 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

PVC / PCTFE / PVC/Al blister.
Pakiranje od 14 kapsula.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Amicus Therapeutics UK Ltd.
Phoenix House,
Oxford Road,
Tatling End,
Gerrards Cross,
Buckinghamshire
SL9 7AP
Ujedinjeno Kraljevstvo
Tel. +44 1753 888 567
Faks +44 1753 437 192
e-pošta: info@amicusrx.co.uk

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1082/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

26. svibnja 2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

DD mjesec GGGG

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Portadown, Craigavon
BT63 5UA
Ujedinjeno Kraljevstvo

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u popisu referentnih datuma Unije (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7.

Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet prvo će periodičko izvješće o neškodljivosti za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Galafold 123 mg tvrde kapsule
migalastat

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Svaka kapsula sadrži migalastatklorid koji odgovara 123 mg migalastata

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

14 tvrdih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Nemojte jesti najmanje 2 sata prije i 2 sata poslije uzimanja lijeka kako biste omogućili najmanje 4 sata posta. Uzimajte svaki put u isto doba dana.

Progutajte cijelu kapsulu. Nemojte rezati, drobiti i žvakati kapsulu.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Primjena kroz usta.

Kapsulu lijeka Galafold uzmite svaki drugi dan te probušite perforirani krug na blister kartici na one dane kada ne uzimate Galafold.

Upute za otvaranje

1. PRITISNITE i držite jezičak s lijeve strane
2. IZVUCITE karticu s desne strane
3. GURNITE kapsulu kroz foliju
4. GURNITE karticu natrag u držač

Za pristup uputi o lijeku očitajte sljedeći kod.

Kod QR koji treba biti uključen + www.galafoldsmc.co.uk

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH
MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1082/001

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

galafold 123 mg tvrde kapsule

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI UNUTARNJE PAKIRANJE

BLISTER KARTICA

1. NAZIV LIJEKA

Galafold 123 mg tvrde kapsule
migalastat

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Amicus Therapeutics UK, Ltd

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti:

4. BROJ SERIJE

Broj serije:

5. DRUGO

Vidjeti uputu o lijeku za dodatne upute.

Izbušite perforirane krugove na dane kada ne uzimate Galafold.

Galafold je potrebno uzimati svaki drugi dan.

Datum početka:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI UNUTARNJE PAKIRANJE

FOLIJA BLISTERA

1. NAZIV LIJEKA

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

3. ROK VALJANOSTI

4. BROJ SERIJE

Broj serije:

5. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Galafold 123 mg tvrde kapsule migalastat

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Galafold i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Galafold
3. Kako uzimati Galafold
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Galafold
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Galafold i za što se koristi

Galafold sadrži djelatnu tvar migalastat.

Lijek se koristi za dugotrajno liječenje Fabryjeve bolesti u odraslih i adolescenata u dobi od 16 godina i starijih koji imaju određene genske mutacije (promjene).

Fabryjevu bolest uzrokuje nedostatak ili oštećenje enzima naziva alfa-galaktozidaza A (α -Gal A). Ovisno o vrsti mutacije (promjene) u genu koji proizvodi enzim α -Gal A, taj enzim ne funkcionira pravilno ili ga uopće nema. Oštećenje tog enzima dovodi do abnormalnog taloženja masne tvari poznate pod nazivom globotriaolcilceramid (GL-3) u bubrezima, srcu i ostalim organima, što dovodi do pojave simptoma Fabryjeve bolesti.

Lijek djeluje na način da stabilizira enzim koji tijelo prirodno proizvodi, tako da može bolje smanjivati količinu tvari GL-3 koja se nakuplja u stanicama i tkivima.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Galafold

Nemojte uzimati Galafold:

- ako ste alergični na migalastat ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza

Razgovarajte sa svojim liječnikom prije uzimanja lijeka Galafold ako trenutačno uzimate enzimsku nadomjesnu terapiju.

Ne smijete uzimati Galafold ako također primete enzimsku nadomjesnu terapiju.

Vaš liječnik će nadzirati Vaše stanje i provjeravati djeluje li lijek svakih 6 mjeseci tijekom terapije lijekom Galafold. Ako se Vaše stanje pogorša, Vaš liječnik može obaviti dodatnu procjenu ili prekinuti liječenje lijekom Galafold.

Djeca i adolescenti

Lijek nije ispitan u djece i adolescenata mlađih od 16 godina, stoga nisu utvrđene sigurnost i djelotvornost u toj dobnoj skupini.

Drugi lijekovi i Galafold

Obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove jer određeni drugi lijekovi mogu povećati ili smanjiti količinu lijeka Galafold u Vašem tijelu.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Trudnoća

Iskustvo s uporabom ovog lijeka u trudnica vrlo je ograničeno. Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, ne uzimajte ovaj lijek dok se ne savjetujete sa svojim liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom. Tijekom uzimanja lijeka Galafold trebate koristiti učinkovitu kontracepciju.

Dojenje

Ne uzimajte lijek ako dojite prije nego što se savjetujete sa svojim liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom. Nije poznato izlučuje li se ovaj lijek u majčino mlijeko. Vaš liječnik odlučit će morate li prekinuti dojenje ili privremeno prekinuti uzimanje lijeka.

Plodnost u muškaraca

Još nije poznato utječe li ovaj lijek na plodnost u muškaraca. Učinci lijeka Galafold na plodnost u ljudi nisu ispitani.

Plodnost u žena

Još nije poznato utječe li ovaj lijek na plodnost u žena.

Ako planirate imati dijete, obratite se za savjet svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nije vjerojatno da će ovaj lijek utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i strojevima.

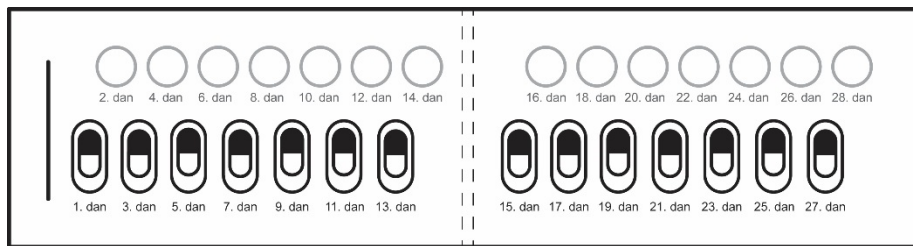
3. Kako uzimati Galafold

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik, ljekarnik ili medicinska sestra. Provjerite s liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom ako niste sigurni.

Uzmite jednu kapsulu lijeka Galafold svaki drugi dan u isto vrijeme. Nemojte uzimati Galafold dva uzastopna dana.

Nemojte jesti najmanje 2 sata prije i 2 sata poslije uzimanja lijeka. Taj minimum od 4 sata posta u vrijeme uzimanja lijeka potreban je kako bi se omogućila potpuna apsorpcija lijeka. Bistre tekućine, uključujući gazirana pića, mogu se konzumirati tijekom tog razdoblja.

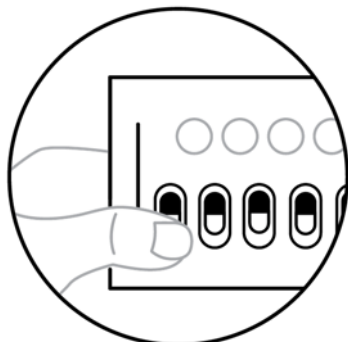
Progutajte cijelu kapsulu. Nemojte rezati, drobiti i žvakati kapsulu.



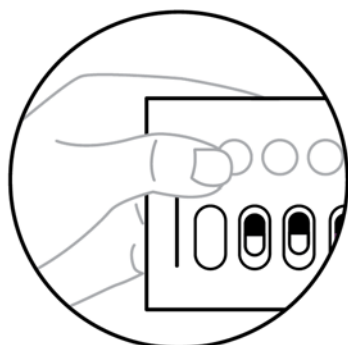
Jedna blister kartica lijeka Galafold = 14 tvrdih kapsula = 28 dana terapije



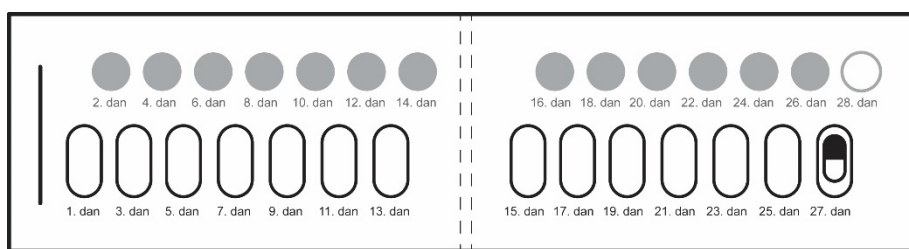
Prvog dana uzimanja lijeka iz nove blister kartice zabilježite datum na kartici.



Zatim izvadite prvu kapsulu s lijeve strane koja je označena natpisom 1. dan.



Sljedeći dan probušite perforirani bijeli krug označen natpisom 2. dan. To će Vam pomoći upamtiti dan kada niste uzeli lijek. Galafold smijete uzimati samo jedanput svaki drugi dan.



Nakon 2. dana nastavite uzimati kapsule na blister kartici u desnu stranu. Uzimajte kapsule na neparne dane i bušite perforirane krugove na parne dane do (uključujući) 28. dana.

Ako uzmete više lijeka Galafold nego što ste trebali

Ako uzmete više kapsula nego što ste trebali, trebate prekinuti uzimanje lijeka i obratiti se svom liječniku. Mogli biste dobiti glavobolju i osjetiti omaglicu.

Ako ste zaboravili uzeti Galafold

Ako zaboravite uzeti kapsulu u uobičajeno vrijeme, ali sjetite se kasnije, možete uzeti kapsulu samo ako je to unutar 12 sati od uobičajenog vremena uzimanja doze. Ako je prošlo više od 12 sati, trebate nastaviti uzimati Galafold onog dana i u ono doba za koje je predviđena sljedeća doza u skladu s rasporedom doziranja svakog drugog dana.

Nemojte uzeti dvije kapsule kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete uzimati Galafold

Nemojte prestati uzimati lijek bez prethodnog razgovora sa svojim liječnikom.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Vrlo često: mogu se pojaviti u više od 1 na 10 osoba

- glavobolja

Često: mogu se pojaviti u manje od 1 na 10 osoba

- | | | |
|--|---|-----------------------------------|
| • palpitacije (osjećaj lupanja srca) | • povećane razine kreatin fosfokinaze u krvnim pretragama | • depresija |
| • osjećaj vrtnje (vrtoglavica) | • porast težine | • proteini u urinu (proteinurija) |
| • proljev | • grčevi u mišićima | • nedostatak zraka (dispneja) |
| • mučnina | • bol u mišićima (mialgija) | • krvarenje iz nosa (epistaksa) |
| • bol u želucu | • bolni ukočeni vrat (tortikolis) | • osip |
| • zatvor | • trnci u udovima (parestezija) | • ustrajan svrbež (pruritus) |
| • suha usta | • omaglica | • bol |
| • iznenadna potreba za pražnjenjem crijeva | • smanjenje osjeta dodira ili osjetljivosti kože (hipoestezija) | |
| • probavne tegobe (dispepsija) | | |
| • umor | | |

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Galafold

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i blisteru iza oznake „Rok valjanosti”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što sadrži Galafold

- Djelatna tvar je migalastat. Svaka kapsula sadrži migalastatklorid koji odgovara 123 mg migalastata
- Drugi sastojci su:
Sadržaj kapsule: prethodno geliran kukuruzni škrob i magnezijev stearat
Ovojnica kapsule: želatina, titanijev dioksid i indigotin
Tinta za označavanje: šelak, crni željezov oksid i kalijev hidroksid

Kako Galafold izgleda i sadržaj pakiranja

Neprozirne, plave i bijele tvrde kapsule, označene oznakom „A1001” crnom tintom, koje sadrže prašak bijele do svijetlosmeđe boje.

Galafold je dostupan u obliku blister pakiranja koje sadrži 14 kapsula.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Amicus Therapeutics UK Ltd.
Phoenix House,
Oxford Road,
Tatling End,
Gerrards Cross,
Buckinghamshire
SL9 7AP
Ujedinjeno Kraljevstvo
Tel. +44 1753 888 567
Faks +44 1753 437 192
e-pošta: info@amicusrx.co.uk

Proizvođač

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Portadown, Craigavon
BT63 5UA
Ujedinjeno Kraljevstvo

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet (ako ne možete stupiti u kontakt sa svojim predstavnikom tvrtke Amicus telefonom, obratite mu se na adresu e-pošte navedenu u nastavku):

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Amicus Therapeutics, UK Ltd
Tel: 880033167
e-pošta: MedInfo@amicusrx.com

България

Amicus Therapeutics, UK Ltd
Тел.: 008001113214
e-pošta: MedInfo@amicusrx.com

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Amicus Therapeutics, UK Ltd
Tel: 800142207
e-pošta: MedInfo@amicusrx.com

Magyarország

Amicus Therapeutics, UK Ltd
Tel.: 0680021202
e-pošta: MedInfo@amicusrx.com

Danmark

Amicus Therapeutics, UK Ltd
Tlf: 80253262
e-pošta: MedInfo@amicusrx.com

Malta

Amicus Therapeutics, UK Ltd
Tel: 80062674
e-pošta: MedInfo@amicusrx.com

Deutschland

Amicus Therapeutics GmbH
Tel: + 49 89 2488 798 10 i 0800 000 2038
e-pošta: MedInfo@amicusrx.com

Nederland

Amicus Therapeutics BV
Tel: + 31 20 235 8510 i 0800 0228399
e-pošta: MedInfo@amicusrx.com

Eesti

Amicus Therapeutics, UK Ltd
Tel: 8000111911
e-pošta: MedInfo@amicusrx.com

Norge

Amicus Therapeutics, UK Ltd
Tlf: 80013837
e-pošta: MedInfo@amicusrx.com

Ελλάδα

Amicus Therapeutics, UK Ltd
Τηλ: 00800126169
e-pošta: MedInfo@amicusrx.com

Österreich

Amicus Therapeutics, UK Ltd
Tel: 0800005475
e-pošta: MedInfo@amicusrx.com

España

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

Polska

Amicus Therapeutics, UK Ltd
Tel.: 008001215475
e-pošta: MedInfo@amicusrx.com

France

Amicus Therapeutics SAS
Tél: + 33 800 906 788

Portugal

Amicus Therapeutics, UK Ltd
Tel: 800812531

e-pošta: MedInfo@amicusrx.com

Hrvatska

Amicus Therapeutics, UK Ltd
Tel: 0800222452
e-pošta: MedInfo@amicusrx.com

Ireland

Amicus Therapeutics, UK Ltd
Tel: 1800936230
e-pošta: MedInfo@amicusrx.com

Ísland

Amicus Therapeutics, UK Ltd
Sími: 8007634
e-pošta: MedInfo@amicusrx.com

Italia

Amicus Therapeutics S.r.l.
Tel: 800795572
e-pošta: MedInfo@amicusrx.com

Κύπρος

Amicus Therapeutics, UK Ltd
Τηλ: 80097595
e-pošta: MedInfo@amicusrx.com

Latvija

Amicus Therapeutics, UK Ltd
Tel: 80005391
e-pošta: MedInfo@amicusrx.com

e-pošta: MedInfo@amicusrx.com

România

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

Slovenija

Amicus Therapeutics, UK Ltd
Tel: 080081794
e-pošta: MedInfo@amicusrx.com

Slovenská republika

Amicus Therapeutics, UK Ltd
Tel: 0800002437
e-pošta: MedInfo@amicusrx.com

Suomi/Finland

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

Sverige

Amicus Therapeutics, UK Ltd
Tel: 020795493
e-pošta: MedInfo@amicusrx.com

Ujedinjeno Kraljevstvo

Amicus Therapeutics, UK Ltd
Tel: 08082346864 i +44 175 3888 567
e-pošta: MedInfo@amicusrx.com

Ova je uputa zadnji put revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>. Tamo se također nalaze poveznice na druge internetske stranice o rijetkim bolestima i njihovom liječenju.