

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Galafold 123 mg harde capsules

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Elke capsule bevat migalastathydrochloride equivalent aan 123 mg migalastat.  
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Harde capsule.

Harde capsule maat 2 (6,4 x 18,0 mm) met een ondoorzichtige blauwe dop en een ondoorzichtig lichaam met in het zwart de opdruk „A1001” die wit tot lichtbruin poeder bevat.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Galafold is geïndiceerd voor langdurige behandeling van volwassenen en jongeren van 16 jaar en ouder met een bevestigde diagnose van de ziekte van Fabry ( $\alpha$ -galactosidase A-deficiëntie), die een behandelbare mutatie (zie de tabellen in rubriek 5.1) hebben.

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

Behandeling met Galafold dient te worden ingesteld en gecontroleerd door specialisten met ervaring in de diagnosestelling en behandeling van de ziekte van Fabry. Galafold is niet bedoeld voor gelijktijdig gebruik met enzymvervangende therapie (zie rubriek 4.4).

#### Dosering

Het aanbevolen doseringsschema bij volwassenen en jongeren van 16 jaar en ouder is 123 mg migalastat (1 capsule) eenmaal om de andere dag op hetzelfde tijdstip van de dag.

#### Gemiste dosis

Galafold mag niet op 2 opeenvolgende dagen worden ingenomen. Als een dosis op een dag helemaal niet is ingenomen, dient de patiënt de gemiste dosis Galafold alleen te nemen als het binnen 12 uur na de normale tijd waarop de dosis wordt genomen is. Als er meer dan 12 uur is verstreken, moet de patiënt Galafold hervatten op de volgende geplande toedieningsdag en -tijd volgens het ‘om de andere dag’-toedieningsschema.

#### Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Galafold bij kinderen in de leeftijd van 0 tot 15 jaar is niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

## Bijzondere populaties

### *Ouderen*

Er is geen dosisaanpassing nodig op basis van de leeftijd (zie rubriek 5.2).

### *Verminderde nierfunctie*

Galafold wordt niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten met de ziekte van Fabry die een geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) hebben van minder dan 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (zie rubriek 5.2).

### *Verminderde leverfunctie*

Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met een leverfunctiestoornis (zie rubriek 5.2).

## Wijze van toediening

Voor oraal gebruik. De blootstelling aan Galafold is ongeveer 40% lager bij inname met voedsel en daarom moet er minimaal 2 uur voor en 2 uur na het innemen van Galafold niet worden gegeten, om minimaal 4 uur lang te vasten. Heldere vloeistoffen, inclusief koolzuurhoudende dranken, kunnen gedurende deze periode worden gedronken. Galafold dient om de andere dag op hetzelfde tijdstip van de dag te worden ingenomen, om zeker te zijn van optimale voordelen voor de patiënt.

De capsules moeten in hun geheel worden doorgeslikt. De capsules mogen niet in stukken worden verdeeld, fijngemaakt of gekauwd.

## **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

## **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Het is raadzaam om periodiek (om de 6 maanden) de nierfunctie, echocardiografische parameters en biochemische markers te controleren bij patiënten die zijn begonnen of zijn overgeschakeld op Galafold. In geval van een betekenisvolle klinische verslechtering dient nadere klinische evaluatie of stopzetting van de behandeling met Galafold te worden overwogen.

Galafold is niet geïndiceerd voor gebruik bij patiënten met niet-behandelbare mutaties (zie rubriek 5.1).

Er werd geen afname van proteïnurie gezien bij patiënten die met Galafold werden behandeld.

Galafold wordt niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie, gedefinieerd als een geschatte GFR van minder dan 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (zie rubriek 5.2).

Beperkt beschikbare data maken het aannemelijk dat gelijktijdige toediening van een enkelvoudige dosis Galafold en een infusie van standaard enzymvervangende therapie tot een maximaal 5-voudige verhoging van de blootstelling aan agalsidase leidt. Dit onderzoek wees er tevens op dat agalsidase geen invloed heeft op de farmacokinetiek van migalastat. Galafold is niet bedoeld voor gelijktijdig gebruik met enzymvervangende therapie.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Op basis van *in-vitro*-gegevens is migalastat geen inductor van CYP1A2, 2B6 of 3A4. Bovendien is migalastat geen remmer of een substraat van CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 of 3A4/5. Migalastat is geen substraat voor MDR1 of BCRP, en is bij de mens ook geen remmer van de effluxtransporteurs BCRP, MDR1 of BSEP. Daarnaast is migalastat geen substraat voor MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3 of OCT2, en is het bij de mens ook geen remmer van de opnametransporteurs OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1 of MATE2-K.

## 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

### Vrouwen die zwanger kunnen worden / anticonceptie voor mannen en vrouwen

Galafold wordt niet aanbevolen bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen.

### Zwangerschap

Er zijn beperkte gegevens over het gebruik van Galafold bij zwangere vrouwen. Bij konijnen werd ontwikkelingstoxiciteit alleen bij maternaal toxische doses gezien (zie rubriek 5.3). Galafold wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap.

### Borstvoeding

Het is niet bekend of Galafold in de moedermelk wordt uitgescheiden. Onderzoeken hebben echter aangetoond dat migalastat in melk van ratten wordt uitgescheiden. Daarom kan het risico niet worden uitgesloten dat baby's die borstvoeding krijgen aan migalastat worden blootgesteld. Besloten moet worden of de borstvoeding of de behandeling met Galafold moet worden gestaakt, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van de behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

### Vruchtbaarheid

De effecten van Galafold op de vruchtbaarheid bij de mens zijn niet onderzocht. Bij mannelijke ratten was tijdelijke en volledig reversibele onvruchtbaarheid geassocieerd met migalastat-behandeling in alle beoordeelde doses. Volledige reversibiliteit werd gezien na 4 weken zonder toediening van het middel. Vergelijkbare bevindingen werden preklinisch waargenomen na behandeling met andere iminosuikers (zie rubriek 5.3). Migalastat had geen negatieve invloed op de vruchtbaarheid van vrouwelijke ratten.

## 4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Galafold heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

## 4.8 Bijwerkingen

### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest voorkomende bijwerking was hoofdpijn, die werd ervaren door ongeveer 10% van de patiënten die Galafold kregen.

### Geclassificeerde lijst van bijwerkingen

De frequenties worden gedefinieerd als zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1\ 000$  tot  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10\ 000$  tot  $< 1/1\ 000$ ), zeer zelden ( $< 1/10\ 000$ ) en niet bekend (kan niet worden geschat op basis van de beschikbare gegevens). Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen vermeld in volgorde van afnemende frequentie binnen elke systeem/orgaanklasse.

**Tabel 1: Bijwerkingen die zijn gemeld in klinische onderzoeken met Galafold**

Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak
Psychische stoornissen		Depressie
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Paresthesie Duizeligheid Hypo-esthesie
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen		Vertigo

Hartaandoeningen		Hartkloppingen
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		Dyspneu Epistaxis
Maagdarmsstelselaandoeningen		Diarree Nausea Buikpijn Constipatie Droge mond Defecatie-aandrang Dyspepsie
Huid- en onderhuidaandoeningen		Huiduitslag Pruritus
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		Spierspasmen Myalgie Torticollis Pijn in de ledematen
Nier- en urinewegaandoeningen		Proteïnurie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Vermoeidheid Pijn
Onderzoeken		Verhoging van creatininefosfokinase in het bloed Toegenomen gewicht

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

#### **4.9 Overdosering**

In geval van overdosering wordt algemene medische zorg aanbevolen. Hoofdpijn en duizeligheid waren de meest voorkomende bijwerkingen die werden gemeld in Galafold-doses tot respectievelijk 1250 mg en 2000 mg.

### **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

#### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Diverse spijsverteringskanaal- en metabolismeproducten ATC-code: A16AX14

De ziekte van Fabry is een progressieve X-gebonden lysosomale stapelingsziekte die bij mannen en vrouwen kan voorkomen. Mutaties in het *GLA*-gen die de ziekte van Fabry veroorzaken, leiden tot een deficiëntie van het lysosomale enzym  $\alpha$ -galactosidase A ( $\alpha$ -Gal A), dat nodig is voor het glycosfingolipiden-substraat (bijv. GL-3, lyso-Gb<sub>3</sub>)-metabolisme. Verminderde  $\alpha$ -Gal A-activiteit gaat dan ook gepaard met progressieve ophoping van substraat in daarvoor gevoelige organen en weefsels, wat tot de morbiditeit en mortaliteit leidt die met de ziekte van Fabry is geassocieerd.

## Werkingsmechanisme

Bepaalde *GLA*-mutaties kunnen leiden tot de productie van abnormaal gevouwen en instabiele mutantvormen van  $\alpha$ -Gal A. Migalastat is een farmacologische chaperon die is bedoeld om selectief en reversibel met hoge affiniteit te binden aan de actieve plaatsen van bepaalde mutantvormen van  $\alpha$ -Gal A, de genotypen die behandelbare mutaties worden genoemd. De binding aan migalastat stabiliseert deze mutantvormen van  $\alpha$ -Gal A in het endoplasmatisch reticulum en faciliteert dat ze op de juiste wijze worden getransporteerd naar lysosomen. Eenmaal in de lysosomen wordt de  $\alpha$ -Gal A-activiteit door dissociatie van migalastat hersteld; dit leidt tot het katabolisme van GL-3 en verwante substraten.

De *GLA*-mutaties die behandelbaar en niet behandelbaar zijn met Galafold worden opgesomd in respectievelijk tabel 2 en tabel 3 hieronder. De *GLA*-mutaties zijn voor zorgverleners ook toegankelijk op [www.galafoldamenabilitytable.com](http://www.galafoldamenabilitytable.com).

De vermelde nucleotideveranderingen staan voor potentiële veranderingen in de DNA-sequenties die resulteren in de mutatie van het aminozuur. De mutatie van het aminozuur (verandering in de proteïnesequentie) is het meest relevant bij het bepalen of de mutatie behandelbaar is met Galafold. Indien een dubbele mutatie aanwezig is op hetzelfde chromosoom (mannen en vrouwen), is die patiënt behandelbaar als de dubbele mutatie in tabel 2 in één ingang is vermeld (bijv. D55V/Q57L). Indien een dubbele mutatie aanwezig is op verschillende chromosomen (alleen vrouwen), is die patiënt behandelbaar als een van beide individuele mutaties voorkomt in tabel 2.

**Tabel 2: Tabel behandelbare mutaties met Galafold (migalastat)**

Nucleotideverandering	Nucleotideverandering	Verandering eiwitsequentie
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 of c.70T>A	c.T70C of c.T70A	W24R
c.70T>G	c.T70G	W24G
c.72G>C of c.72G>T	c.G72C of 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 of c.102T>A	c.T102G of c.T102A	N34K
c.103G>C of c.103G>A	c.G103C of 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 of c.108G>T	c.G108C of c.G108T	L36F
c.109G>A	c.G109A	A37T

**Tabel 2: Tabel behandelbare mutaties met Galafold (migalastat)**

Nucleotideverandering	Nucleotideverandering	Verandering eiwitsequentie
c.110C>T	c.C110T	A37V
c.122C>T	c.C122T	T41I
c.124A>C of c.124A>T	c.A124C of 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 of c.126G>C of c.126G>T	c.G126A of c.G126C of c.G126T	M42I
c.137A>C	c.A137C	H46P
c.142G>C	c.G142C	E48Q
c.152T>A	c.T152A	M51K
c.153G>A of c.153G>T of c.153G>C	c.G153A of c.G153T of 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 of c.207C>G	c.C207A of c.C207G	F69L
c.214A>G	c.A214G	M72V
c.216G>A of c.216G>T of c.216G>C	c.G216A of c.G216T of 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 of c.261G>T	c.G261C of c.G261T	E87D
c.265C>T	c.C265T	L89F
c.272T>C	c.T272C	I91T
c.288G>A of c.288G>T of c.288G>C	c.G288A of c.G288T of c.G288C	M96I
c.289G>C	c.G289C	A97P
c.290C>T	c.C290T	A97V
c.305C>T	c.C305T	S102L

**Tabel 2: Tabel behandelbare mutaties met Galafold (migalastat)**

Nucleotideverandering	Nucleotideverandering	Verandering eiwitsequentie
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 of c.339T>A of c.339T>G	c.T337C of c.T339A of 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 of c.408T>G	c.T408A of 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 of c.471G>T	c.G471C of 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 of c.525C>A	c.C525G of 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



**Tabel 2: Tabel behandelbare mutaties met Galafold (migalastat)**

Nucleotideverandering	Nucleotideverandering	Verandering eiwitsequentie
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 of c.561G>A of c.561G>C	c.G561T of c.G561A of 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 of c.609G>T	c.G609C of 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 of c.687T>G	c.T687A of c.T687G	F229L
c.695T>C	c.T695C	I232T
c.713G>A	c.G713A	S238N

**Tabel 2: Tabel behandelbare mutaties met Galafold (migalastat)**

Nucleotideverandering	Nucleotideverandering	Verandering eiwitsequentie
c.716T>C	c.T716C	I239T
c.720G>C of c.720G>T	c.G720C of 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 of c.729G>T	c.G729C of 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 of c.747C>A	c.C747G of 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 of c.772G>A	c.G772C of 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 of c.831G>C	c.G831T of c.G831C	W277C
c.832A>T	c.A832T	N278Y
c.835C>G	c.C835G	Q279E
c.838C>A	c.C838A	Q280K
c.840A>T of c.840A>C	c.A840T of c.A840C	Q280H
c.844A>G	c.A844G	T282A

**Tabel 2: Tabel behandelbare mutaties met Galafold (migalastat)**

Nucleotideverandering	Nucleotideverandering	Verandering eiwitsequentie
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 of c.868A>T	c.A868C of c.A868T	M290L
c.869T>C	c.T869C	M290T
c.870G>A of c.870G>C of c.870G>T	c.G870A of c.G870C of 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 of c.886A>C	c.A886T of c.A886C	M296L
c.887T>C	c.T887C	M296T
c.888G>A of c.888G>T of c.888G>C	c.G888A of c.G888T of c.G888C	M296I
c.893A>G	c.A893G	N298S
c.897C>G of c.897C>A	c.C897G of 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 of c.924A>C	c.A924T of 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 of c.936G>C	c.G936T of 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

**Tabel 2: Tabel behandelbare mutaties met Galafold (migalastat)**

Nucleotideverandering	Nucleotideverandering	Verandering eiwitsequentie
c.962A>T	c.A962T	Q321L
c.963G>C of c.963G>T	c.G963C of c.G963T	Q321H
c.964G>A	c.G964A	D322N
c.964G>C	c.G964C	D322H
c.966C>A of c.966C>G	c.C966A of c.C966G	D322E
c.968C>G	c.C968G	P323R
c.973G>A	c.G973A	G325S
c.973G>C	c.G973C	G325R
c.978G>C of c.978G>T	c.G978C of 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 of c.1074G>C	c.G1074T of 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

**Tabel 2: Tabel behandelbare mutaties met Galafold (migalastat)**

Nucleotideverandering	Nucleotideverandering	Verandering eiwitsequentie
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

De mutaties die niet behandelbaar zijn met Galafold worden opgesomd in tabel 3 hieronder.

ONBEKEND in de kolom 'verandering eiwitsequentie' wil zeggen dat de veranderingen in de eiwitsequentie die door de mutaties worden veroorzaakt niet gemakkelijk uit de nucleotideveranderingen af te leiden zijn en experimenteel moeten worden bepaald. In deze gevallen wijzen de vraagtekens achter de veranderingen die tussen de bijbehorende haakjes staan erop dat deze veranderingen niet experimenteel zijn bevestigd en mogelijk niet juist zijn.

**Tabel 3: Mutaties die niet behandelbaar zijn met Galafold (migalastat)**

Nucleotideverandering	Nucleotideverandering	Verandering eiwitsequentie
c.1A>C of c.1A>T	c.A1C of 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 of c.3G>T of c.3G>C	c.G3A of c.G3T of 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 of c.72G>A	c.G71A of c.G72A	W24X
c.92C>T	c.C92T	A31V
c.109G>C	c.G109C	A37P

**Tabel 3: Mutaties die niet behandelbaar zijn met Galafold (migalastat)**

Nucleotideverandering	Nucleotideverandering	Verandering eiwitsequentie
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 of c.132G>A	c.G131A of c.G132A	W44X
c.132G>T of c.132G>C	c.G132T of c.G132C	W44C
c.134T>C	c.T134C	L45P
c.134T>G	c.T134G	L45R
c.134_138delTGCACinsGCTC G	c.134_138delTGCACinsGCTC G	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 of c.139T>A	c.T139C of c.T139A	W47R
c.139T>G	c.T139G	W47G
c.140G>A of 141G>A	c.G140A of G141A	W47X
c.140G>T	c.G140T	W47L
c.141G>C of c.141G>T	c.G141C of c.G141T	W47C
c.142G>A	c.G142A	E48K
c.144G>T of c.144G>C	c.G144T of 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 of c.155G>C	c.T154A of 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 of c.167G>C	c.T166A of c.G167C	C56S
c.168C>A	c.C168A	C56X
c.187T>C	c.T187C	C63R
c.188G>A	c.G188A	C63Y
c.187T>A of c.188G>C	c.T187A of c.G188C	C63S
c.194G>C (putatieve splicing locatie)	c.G194C (putatieve splicing locatie)	NIET BEKEND (S65T )
c.194G>T (putatieve splicing locatie)	c.G194T (putatieve splicing locatie)	NIET BEKEND (S65I )
c.196G>C	c.G196C	E66Q
c.[196G>C; 1061T>A]	c.G196C/T1061A	E66Q/I354K

**Tabel 3: Mutaties die niet behandelbaar zijn met Galafold (migalastat)**

Nucleotideverandering	Nucleotideverandering	Verandering eiwitsequentie
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 of c.228G>A of c.228G>T	c.G228C of c.G228A of c.G228T	M76I
c.233C>G of c.233C>A	c.C233G of c.C233A	S78X
c.235G>T	c.G235T	E79X
c.241T>C of c.241T>A	c.T241C of c.T241A	W81R
c.242G>A of c.243G>A	c.G242A of c.G243A	W81X
c.242G>C	c.G242C	W81S
c.243G>T of c.243G>C	c.G243T of 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 of c.258T>A	c.T258G of 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 of c.279C>A	c.C279G of c.C279A	D93E
c.280T>G	c.T280G	C94G
c.280T>A of c.281G>C	c.T280A of 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 of c.285G>A	c.G284A of c.G285A	W95X
c.284G>T	c.G284T	W95L
c.284G>C	c.G284C	W95S
c.285G>T of c.285G>C	c.G285T of c.G285C	W95C
c.295C>T	c.C295T	Q99X
c.299G>A	c.G299A	R100K
c.299G>C	c.G299C	R100T
c.305C>G of c.305C>A	c.C305G of c.C305A	S102X

**Tabel 3: Mutaties die niet behandelbaar zijn met Galafold (migalastat)**

Nucleotideverandering	Nucleotideverandering	Verandering eiwitsequentie
c.307G>C	c.G307C	E103Q
c.307G>T	c.G307T	E103X
c.317T>G	c.T317G	L106R
c.319C>T	c.C319T	Q107X
c.320A>T	c.A320T	Q107L
c.331C>T	c.C331T	Q111X
c.334C>T	c.C334T	R112C
c.334C>A	c.C334A	R112S
c.338T>C	c.T338C	F113S
c.347G>T	c.G347T	G116V
c.350T>G	c.T350G	I117S
c.355C>T	c.C355T	Q119X
c.354_368del15	c.354_368del15	Q119_Y123del5
c.358C>G	c.C358G	L120V
c.[358C>T; 359T>C]	c.C358T/T359C	L120S
c.359T>C	c.T359C	L120P
c.[359T>C; 361G>A]	c.T359C/G361A	L120P/A121T
c.361G>C	c.G361C	A121P
c.369T>G of c.369T>A	c.T369G of 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 of c.394G>C	c.G394A of 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 of c.402T>A	c.T402G of c.T402A	Y134X
c.406G>C	c.G406C	D136H
c.406G>T	c.G406T	D136Y
c.412G>A of c.412G>C	c.G412A of 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 of c.439G>C	c.G439A of c.G439C	G147R
c.440G>A	c.G440A	G147E
c.443G>A	c.G443A	S148N



**Tabel 3: Mutaties die niet behandelbaar zijn met Galafold (migalastat)**

Nucleotideverandering	Nucleotideverandering	Verandering eiwitsequentie
c.442A>C of c.444T>A of c.444T>G	c.A442C of c.T444A of c.T444G	S148R
c.453C>G of c.453C>A	c.C453G of c.C453A	Y151X
c.456C>A of c.456C>G	c.C456A of c.C456G	Y152X
c.463G>C	c.G463C	D155H
c.467C>A	c.C467A	A156D
c.469C>T	c.C469T	Q157X
c.484T>C of c.484T>A	c.T484C of c.T484A	W162R
c.485G>A of c.486G>A	c.G485A of c.G486A	W162X
c.485G>T	c.G485T	W162L
c.486G>C of c.486G>T	c.G486C of 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 of c.504A>T	c.A504C of 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 of c.515G>C	c.T514A of c.G515C	C172S
c.515G>T	c.G515T	C172F
c.515G>A	c.G515A	C172Y
c.516T>G	c.T516G	C172W
c.519C>A of c.519C>G	c.C519A of c.C519G	Y173X
c.522T>A	c.T522A	C174X
c.523G>A	c.G523A	D175N
c.530T>A	c.T530A	L177X
c.547G>A (putatieve splicing locatie)	c.G547A (putatieve splicing locatie)	NIET BEKEND (G183S)
c.548G>T	c.G548T	G183V
c.552T>A of c.552T>G	c.T552A of 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 of c.588A>C	c.A588T of 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

**Tabel 3: Mutaties die niet behandelbaar zijn met Galafold (migalastat)**

Nucleotideverandering	Nucleotideverandering	Verandering eiwitsequentie
c.610T>C of c.610T>A	c.T610C of c.T610A	W204R
c.611G>A of c.612G>A	c.G611A of G612A	W204X
c.612G>T of c.612G>C	c.G612T of 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 (putatieve splicing locatie)	c.G639A (putatieve splicing locatie)	NIET BEKEND
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 of c.648T>G	c.T648A of c.T648G	Y216X
c.658C>T	c.C658T	R220X
c.661C>T	c.C661T	Q221X
c.666C>A of c.666C>G	c.C666A of 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 of c.676T>A	c.T676C of c.T676A	W226R
c.677G>A of c.678G>A	c.G677A of c.G678A	W226X
c.678G>T of c.678G>C	c.G678T of 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 of c.702T>A	c.T702G of c.T702A	D234E
c.704C>A	c.C704A	S235Y
c.704C>G	c.C704G	S235C
c.704C>T	c.C704T	S235F
c.706T>C of c.706T>A	c.T706C of c.T706A	W236R
c.707G>A of c.708G>A	c.G707A of c.G708A	W236X
c.707G>T	c.G707T	W236L
c.708G>C of c.708G>T	c.G708C of c.G708T	W236C
c.712A>C of c.714T>A of c.714T>G	c.A712C of c.T714A of c.T714G	S238R
c.718A>T	c.A718T	K240X
c.734G>A of c.735G>A	c.G734A of 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

**Tabel 3: Mutaties die niet behandelbaar zijn met Galafold (migalastat)**

Nucleotideverandering	Nucleotideverandering	Verandering eiwitsequentie
c.755G>C	c.G755C	R252T
c.770C>A	c.C770A	A257D
c.778G>C of c.778G>A	c.G778C of c.G778A	G260R
c.782G>A	c.G782A	G261D
c.782G>T	c.G782T	G261V
c.784T>A of c.784T>C	c.T784A of c.T784C	W262R
c.785G>A of c.786G>A	c.G785A of c.G786A	W262X
c.785G>T	c.G785T	W262L
c.786G>C of c.786G>T	c.G786C of c.G786T	W262C
c.789T>A of c.789T>G	c.T789A of 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 of c.798T>G	c.T798A of c.T798G	D266E
c.800T>G	c.T800G	M267R
c.801G>A (putatieve splicing locatie)	c.G801A (putatieve splicing locatie)	NIET BEKEND (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 of c.816C>G	c.C816A of c.C816G	N272K
c.817T>C of c.819T>A of c.819T>G	c.T817C of c.T819A of 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 of c.831G>A	c.G830A of c.G831A	W277X
c.835C>T	c.C835T	Q279X
c.835C>A	c.C835A	Q279K
c.836A>G	c.A836G	Q279R
c.837G>C of c.837G>T	c.G837C of c.G837T	Q279H
c.838C>T	c.C838T	Q280X
c.845C>A	c.C845A	T282N
c.847C>T	c.C847T	Q283X

**Tabel 3: Mutaties die niet behandelbaar zijn met Galafold (migalastat)**

Nucleotideverandering	Nucleotideverandering	Verandering eiwitsequentie
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 of c.859T>A	c.T859C of c.T859A	W287R
c.859T>G	c.T859G	W287G
c.860G>A of c.861G>A	c.G860A of c.G861A	W287X
c.861G>C of c.861G>T	c.G861C of 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 of c.881T>A	c.T881G of c.T881A	L294X
c.890C>G	c.C890G	S297C
c.890C>T	c.C890T	S297F
c.892A>C	c.A892C	N298H
c.894T>G of c.894T>A	c.T894G of 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 of c.960T>A	c.T960G of 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 of c.982G>C	c.G982A of 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

**Tabel 3: Mutaties die niet behandelbaar zijn met Galafold (migalastat)**

Nucleotideverandering	Nucleotideverandering	Verandering eiwitsequentie
c.998A>G	c.A998G	Q333R
c.1012G>T	c.G1012T	E338X
c.1016T>G	c.T1016G	V339G
c.1018T>C of c.1018T>A	c.T1018C of c.T1018A	W340R
c.1019G>C	c.G1019C	W340S
c.1019G>A of c.1020G>A	c.G1019A of c.G1020A	W340X
c.1021G>A	c.G1021A	E341K
c.1021G>T	c.G1021T	E341X
c.1023A >C of c.1023A>T	c.A1023C of 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 of c.1034C>A	c.C1034G of c.C1034A	S345X
c.1042G>C	c.G1042C	A348P
c.1045T>C of c.1045T>A	c.T1045C of c.T1045A	W349R
c.1046G>A of c.1047G>A	c.G1046A of 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 of c.1065C>G	c.C1065A of c.C1065G	N355K
c.1069C>T	c.C1069T	Q357X
c.1072G>A	c.G1072A	E358K
c.1081G>T	c.G1081T	G361X
c.1081G>A of c.1081G>C	c.G1081A of c.G1081C	G361R
c.1088G>C	c.G1088C	R363P
c.1095T>A of c.1095T>G	c.T1095A of 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 of c.1149C>G of c.1149C>A	c.T1147C of c.C1149G of 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

**Tabel 3: Mutaties die niet behandelbaar zijn met Galafold (migalastat)**

Nucleotideverandering	Nucleotideverandering	Verandering eiwitsequentie
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 of c.1197G>A	c.G1196A of c.G1197A	W399X
c.1196G>C	c.G1196C	W399S
c.1202C>G of c.1202C>A	c.C1202G of 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.?_?	NIET BEKEND (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

**Tabel 3: Mutaties die niet behandelbaar zijn met Galafold (migalastat)**

Nucleotideverandering	Nucleotideverandering	Verandering eiwitsequentie
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	NIET BEKEND
g.3422_6041delinsCG	c.194+2049_369+773del2620insCG	NIET BEKEND
g.?_?del	c.195-?_547+?del	NIET BEKEND (del Exon2_3?)
g.?_?dup	c.?_?dup	NIET BEKEND (Exon2_4dup?)
g.2934_6378del	c.194+1561_370-891del	NIET BEKEND (E66_Y123del; del Exon2?)
g.3396_6012del	c.194+2023_370-1257del	NIET BEKEND (E66_Y123del; del Exon2?)
g.3260_6410del	c.194+1887_370-859del	NIET BEKEND (E66_Y123del; del Exon2?)
g.2979_6442del	c.194+1606_369+1174del	NIET BEKEND (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	NIET BEKEND
g.5106_5919delins231	c.207_369+651del814ins231	NIET BEKEND (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	NIET BEKEND (del Exon3 en 4?)
g.6009_9741del	c.369+741_640-390del	NIET BEKEND (del Exon3 en 4?)
g.6547_9783del	c.369+1279_640-348del	NIET BEKEND (del Exon3 en 4?)
g.6736_11545del	c.370-533_c.1290+277del	NIET BEKEND (del Exon3_7?)
g.7086_7487del	c.370-183_547+41del	NIET BEKEND (del Exon3?)

**Tabel 3: Mutaties die niet behandelbaar zijn met Galafold (migalastat)**

Nucleotideverandering	Nucleotideverandering	Verandering eiwitsequentie
g.>5.5kdel to 3UTR	c.?_?del	NIET BEKEND (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.152ins D
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	NIET BEKEND (del Exon5_?)
g.[10237_11932del; 11933_12083inv; 12084_12097del]	g.[10237_11932del; 11933_12083inv; 12084_12097del]	NIET BEKEND
c.646dupT	c.646dupT	p.Y216Lfs*15
c.646delT	c.646delT	p.Y216fs*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



**Tabel 3: Mutaties die niet behandelbaar zijn met Galafold (migalastat)**

Nucleotideverandering	Nucleotideverandering	Verandering eiwitsequentie
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	NIET BEKEND
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

**Tabel 3: Mutaties die niet behandelbaar zijn met Galafold (migalastat)**

Nucleotideverandering	Nucleotideverandering	Verandering eiwitsequentie
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	NIET BEKEND
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	NIET BEKEND
IVS1+39delAT	c.194+39delAT	NIET BEKEND
IVS1-1G>A	c.195-1G>A	NIET BEKEND
IVS1-1G>T	c.195-1G>T	NIET BEKEND

**Tabel 3: Mutaties die niet behandelbaar zijn met Galafold (migalastat)**

Nucleotideverandering	Nucleotideverandering	Verandering eiwitsequentie
IVS1-2A>G	c.195-2A>G	NIET BEKEND
IVS1-2A>G; IVS1-49T>C	c.[195-2A>G; 195-49T>C]	NIET BEKEND
IVS2+1G>A	c.369+1G>A	NIET BEKEND
IVS2+1G>T	c.369+1G>T	NIET BEKEND
IVS2+2T>G	c.369+2T>G	NIET BEKEND
IVS2-2A>G	c.370-2A>G	NIET BEKEND
IVS3+1G>A	c.547+1G>A	NIET BEKEND
IVS3+1G>C	c.547+1G>C	NIET BEKEND
IVS3-162A>T	c.548-162A>T	NIET BEKEND
IVS3-2A>G	c.548-2A>G	NIET BEKEND
IVS3-1G>A	c.548-1G>A	NIET BEKEND
IVS3-1G>C	c.548-1G>C	NIET BEKEND
IVS3-1G>T	c.548-1G>T	NIET BEKEND
IVS4+1G>A	c.639+1G>A	NIET BEKEND
IVS4+1G>C	c.639+1G>C	NIET BEKEND
IVS4+4A>T	c.639+4A>T	NIET BEKEND
IVS4+861C>T	c.639+861C>T	NIET BEKEND
IVS4+919G>A	c.639+919G>A	NIET BEKEND
IVS4-859C>T	c.640-859C>T	NIET BEKEND
IVS4-11T>A	c.640-11T>A	NIET BEKEND
IVS4-3C>G	c.640-3C>G	NIET BEKEND
IVS4-2A>T	c.640-2A>T	NIET BEKEND
IVS4-1G>A	c.640-1G>A	NIET BEKEND
IVS4-1G>T	c.640-1G>T	NIET BEKEND
IVS5+2T>C	c.801+2T>C	NIET BEKEND
IVS5+3A>G	c.801+3A>G	NIET BEKEND
IVS5+3A>T	c.801+3A>T	NIET BEKEND
IVS5+4A>G	c.801+4A>G	NIET BEKEND
IVS5-2A>G	c.802-2A>G	NIET BEKEND
IVS6+1G>T	c.999+1G>T	NIET BEKEND
IVS6+2T>C	c.999+2T>C	NIET BEKEND
IVS6-2A>G	c.1000-2A>G	NIET BEKEND
IVS6-2A>T	c.1000-2A>T	NIET BEKEND
IVS6-1G>A	c.1000-1G>A	NIET BEKEND
IVS6-1G>C	c.1000-1G>C	NIET BEKEND
IVS6-10G>A; IVS6-22C>T	c.[1000-10G>A; 1000-22C>T]	NIET BEKEND

NP GAL 0719

Niet alle mutaties zijn getest.

#### Farmacodynamische effecten

Behandeling met Galafold in farmacodynamische fase 2-onderzoeken leidde tot toename van de endogene  $\alpha$ -Gal A-activiteit in witte bloedcellen, alsmede in de huid en nieren bij de meerderheid van de patiënten. Bij patiënten met behandelbare mutaties nam de GL-3-spiegel in de urine en in renale interstitiële capillairen vaak af.

## Klinische werkzaamheid en veiligheid

De klinische werkzaamheid en veiligheid van GALAFOLD zijn geëvalueerd in twee fase 3-hoofdstudies en in twee open-label extensiestudies (OLE-studie). Alle patiënten kregen de aanbevolen dosering van 123 mg Galafold om de andere dag.

De eerste fase 3-studie (ATTRACT) was een gerandomiseerde, open-label, vergelijkende studie die de werkzaamheid en veiligheid van Galafold evalueerde in vergelijking met enzymvervangende therapie (ERT) (agalsidase bèta, agalsidase alfa) bij 52 mannelijke en vrouwelijke patiënten met de ziekte van Fabry, die vóór opname in de studie ERT kregen en die behandelbare mutaties hebben (onderzoek bij patiënten met ERT-ervaring). Het onderzoek was onderverdeeld in twee perioden. Tijdens de eerste periode (18 maanden) werden patiënten met ERT-ervaring gerandomiseerd van ERT op Galafold of doorgaan met ERT. De tweede periode was een optionele open-labelverlenging van 12 maanden waarin alle proefpersonen Galafold toegediend kregen.

De tweede fase 3-studie (FACETS) was een 6 maanden durende, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie (tot en met maand 6) met een open-labelperiode van 18 maanden, om de werkzaamheid en veiligheid van Galafold te evalueren bij 50 mannelijke en vrouwelijke patiënten met de ziekte van Fabry die naïef waren voor ERT of eerder met ERT waren behandeld en ten minste 6 maanden waren gestopt, en die behandelbare mutaties hebben (onderzoek bij ERT-naïeve patiënten).

In de eerste OLE-studie (AT1001-041) werden patiënten opgenomen uit fase 2- en fase 3-studies. Deze studie is afgerond. De gemiddelde mate van blootstelling aan de in de handel zijnde dosis Galafold 123 mg QOD bij patiënten die de studie AT1001-041 voltooiden was 3,57 ( $\pm$  1,23) jaar (n=85). De maximale blootstelling was 5,6 jaar.

In de tweede OLE-studie (AT1001-042) werden zowel patiënten die overgebracht werden van OLE-studie AT1001-041 als patiënten direct uit fase 3-studie ATTRACT opgenomen. Deze studie is momenteel gaande.

### *Nierfunctie*

In het onderzoek bij patiënten met ERT-ervaring bleef de nierfunctie stabiel gedurende 18 maanden behandeling met Galafold. De gemiddelde, op jaarbasis berekende verandering van de  $eGFR_{CKD-EPI}$  was -0,40 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (95%-BI: -2,272; 1,478; n=34) in de Galafold-groep in vergelijking met -1,03 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (95%-BI: -3,636; 1,575; n=18) in de ERT-groep. De gemiddelde verandering op jaarbasis ten opzichte van de baseline in  $eGFR_{CKD-EPI}$  bij patiënten die gedurende 30 maanden met Galafold waren behandeld, was -1,72 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (95%-BI: -2,653; -0,782; n=31).

In het onderzoek met ERT-naïeve patiënten en de open-label-extensie bleef de nierfunctie stabiel gedurende tot 5 jaar behandeling met Galafold. Na gemiddeld 3,4 jaar behandeling was de gemiddelde, op jaarbasis berekende verandering van de  $eGFR_{CKD-EPI}$  -0,74 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (95%-BI: -1,89; 0,40; n=41). Er werden geen klinisch relevante verschillen gezien tijdens de initiële placebogecontroleerde periode van 6 maanden.

### *Linker ventriculaire massa-index (LVMI)*

In het onderzoek bij patiënten die eerder met ERT waren behandeld was er na 18 maanden behandeling met Galafold een statistisch significante afname van de LVMI ( $p < 0,05$ ). De baselinewaarden waren 95,3 g/m<sup>2</sup> voor de Galafold-groep en 92,9 g/m<sup>2</sup> voor de ERT-groep, en de gemiddelde verandering in LVMI ten opzichte van baseline was bij maand 18 -6,6 (95%-BI: -11,0; -2,1; n=31) voor Galafold en -2,0 (95%-BI: -11,0; 7,0; n=13) voor ERT. De verandering van de LVMI (g/m<sup>2</sup>) vanaf de start van het onderzoek tot maand 18 bij patiënten met linkerventrikelhypertrofie (vrouwen met een uitgangslvMi > 95 g/m<sup>2</sup> en mannen met een uitgangslvMi > 115 g/m<sup>2</sup>) was -8,4 (95%-BI: -15,7; 2,6; n=13) voor migalastat en 4,5 (95%-BI: -10,7; 18,4; n=5) voor ERT. Na 30 maanden behandeling met Galafold was de gemiddelde verandering in LVMI ten opzichte van baseline -3,8 (95%-BI: -8,9;

1,3; n=28) en was de gemiddelde verandering in LVMi ten opzichte van baseline bij patiënten met linkerkamerhypertrofie op baseline -10,0 (95%-BI: -16,6; -3,3; n=10).

In het onderzoek met ERT-naïeve patiënten leidde Galafold tot een statistisch significante afname van de LVMi ( $p < 0,05$ ); de gemiddelde verandering van de LVMi ten opzichte van de uitgangswaarde was in maand 18 tot 24 -7,7 (95%-BI: -15,4; -0,01; n=27). Na de follow-up in de OLE was de gemiddelde verandering van de LVMi ten opzichte van de uitgangswaarde in maand 36 -8,3 (95%-BI: -17,1; 0,4; n=25) en in maand 48 -9,1 (95%-BI: -20,3; 2,0; n=18). De gemiddelde verandering van de LVMi ten opzichte van de uitgangswaarde was in maand 18 tot 24 bij patiënten met linkerventrikelhypertrofie bij de start van het onderzoek (vrouwen met een uitgangs-LVMi  $> 95 \text{ g/m}^2$  of mannen met een uitgangs-LVMi  $> 115 \text{ g/m}^2$ ) -18,6 (95%-BI: -38,2; 1,0; n=8). Na de follow-up in de OLE was de gemiddelde verandering van de LVMi ten opzichte van de uitgangswaarde bij patiënten met linkerventrikelhypertrofie bij de start van het onderzoek in maand 36 -30,0 (95%-BI: -57,9; -2,2; n=4) en in maand 48 -33,1 (95%-BI: -60,9; -5,4; n=4). Er werden geen klinisch significante verschillen in LVMi gezien tijdens de initiële placebogecontroleerde periode van 6 maanden.

#### *Ziekte-substraat*

In het onderzoek bij patiënten die eerder met ERT werden behandeld namen de plasmaspiegels van lyso-Gb<sub>3</sub> iets toe, maar bleven laag bij patiënten met behandelbare mutaties die met Galafold waren behandeld gedurende de 30 maanden van het onderzoek. De plasmaspiegels van lyso-Gb<sub>3</sub> bleven eveneens laag bij patiënten op ERT gedurende maximaal 18 maanden.

In het onderzoek bij ERT-naïeve patiënten liet Galafold statistisch significante verlagingen zien van de plasmaconcentraties van lyso-Gb<sub>3</sub> en van GL-3-inclusies in renale interstitiële capillairen bij patiënten met behandelbare mutaties. Patiënten die in fase 1 naar Galafold waren gerandomiseerd lieten een statistisch significant grotere afname ( $\pm$  SEM) in de gemiddelde GL-3-depositie in interstitiële capillairen zien ( $-0,25 \pm 0,10$ ; -39%) in maand 6 in vergelijking met placebo ( $+0,07 \pm 0,13$ ; +14%) ( $p = 0,008$ ). Patiënten die in fase 1 naar placebo waren gerandomiseerd en in maand 6 naar Galafold switchten (fase 2), vertoonden eveneens een statistisch significante afname van GL-3-inclusies in interstitiële capillairen in maand 12 ( $-0,33 \pm 0,15$ ; -58%) ( $p = 0,014$ ). Kwalitatieve afnames van de GL-3-spiegels werden in meerdere typen niercellen gezien: respectievelijk podocyten, mesangiale cellen en glomerulaire endotheelcellen, gedurende 12 maanden behandeling met Galafold.

#### *Samengestelde klinische uitkomsten*

In het onderzoek bij patiënten die eerder met ERT werden behandeld toonde een analyse van een samengestelde klinische uitkomst bestaande uit renale, cardiale en cerebrovasculaire gebeurtenissen of overlijden aan dat de frequentie van waargenomen gebeurtenissen in de met Galafold behandelde groep 29% was, vergeleken met 44% in de ERT-groep. De frequentie van gebeurtenissen bij patiënten behandeld met Galafold gedurende 30 maanden (32%) was vergelijkbaar met die van de periode van 18 maanden.

#### *Door de patiënt gerapporteerde uitkomst – Gastrointestinal Symptoms Rating Scale*

In het onderzoek bij ERT-naïeve patiënten lieten analyses van de *Gastrointestinal Symptoms Rating Scale* zien dat de behandeling met Galafold met statistisch significante ( $p < 0,05$ ) verbeteringen in het diarree-domein was geassocieerd in vergelijking met placebo vanaf de start van het onderzoek tot maand 6, en in het reflux-domein voor patiënten met klachten bij de start van het onderzoek. Tijdens de open-labelextensie werden statistisch significante ( $p < 0,05$ ) verbeteringen gezien in vergelijking met de uitgangswaarden in het diarree- en het indigestie-domein, met een trend tot verbetering in het obstipatie-domein.

#### Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Galafold in een of meerdere subgroepen van

pediatrische patiënten met de ziekte van Fabry (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie

De absolute biologische beschikbaarheid (AUC) voor een enkelvoudige orale dosis van 150 mg migalastathydrochloride of een enkelvoudige, 2 uur durende intraveneuze infusie van 150 mg was ongeveer 75%. Na een enkelvoudige orale dosis van 150 mg migalastathydrochloride-oplossing bedroeg de tijd tot de piekconcentratie in het plasma ongeveer 3 uur. De plasmablootstelling aan migalastat ( $AUC_{0-\infty}$ ) en  $C_{max}$  lieten een dosisproportionele stijging zien bij orale doses migalastathydrochloride van 50 mg tot 1 250 mg.

Toediening van migalastat met een vetrijke maaltijd, of 1 uur voor een vetrijke of lichte maaltijd, of 1 uur na een lichte maaltijd leidde tot significante verlagingen van 37% tot 42% in de gemiddelde totale blootstelling aan migalastat ( $AUC_{0-\infty}$ ) en verlagingen van 15% tot 40% in de gemiddelde piekblootstelling aan migalastat ( $C_{max}$ ) in vergelijking met toediening in nuchtere toestand. Zie rubriek 4.2.

### Distributie

Bij gezonde vrijwilligers varieerde het verdelingsvolume ( $V_z/F$ ) van migalastat na oplopende enkelvoudige orale doses (25-675 mg migalastat-HCl) van 77 tot 133 l, wat erop wijst dat migalastat zich goed verspreidt naar de weefsels, er dat het verdelingsvolume groter is dan de totale hoeveelheid lichaamsvocht (42 liter). Er was geen detecteerbare binding aan plasma-eiwitten na toediening van [ $^{14}C$ ]-migalastathydrochloride in het concentratiebereik tussen 1 en 100  $\mu M$ .

### Biotransformatie

Op basis van *in-vivo*-gegevens is migalastat een substraat voor UGT; dit is een onbelangrijke eliminatieroute. Migalastat is *in vitro* geen substraat voor P-glycoproteïne (P-gP) en het wordt onwaarschijnlijk geacht dat migalastat geneesmiddelinteracties zou kunnen hebben met cytochroom P450's. Een farmacokinetisch onderzoek bij gezonde mannelijke vrijwilligers met 150 mg [ $^{14}C$ ]-migalastat-HCl liet zien dat 99% van de radioactief gelabelde dosis die in het plasma werd teruggevonden, bestond uit onveranderde migalastat (77%) en 3 gedehydrogeneerde, aan O-glucuronide geconjugeerde metabolieten, M1 tot M3 (13%). Ongeveer 9% van de totale radioactiviteit was niet toegewezen.

### Eliminatie

Een farmacokinetisch onderzoek bij gezonde mannelijke vrijwilligers met 150 mg [ $^{14}C$ ]-migalastathydrochloride liet zien dat ongeveer 77% van de radioactief gelabelde dosis in de urine kon worden teruggevonden, waarvan 55% werd uitgescheiden als onveranderde migalastat en 4% als gecombineerde metabolieten M1, M2 en M3. Ongeveer 5% van de totale radioactiviteit van het monster bestond uit niet-toegewezen componenten. Ongeveer 20% van de totale radioactief gelabelde dosis werd in de feces uitgescheiden, waarbij onveranderde migalastat de enige gemeten component was.

Na oplopende, enkelvoudige, orale doses (25-675 mg migalastathydrochloride) werden geen trends gevonden voor de klaring,  $CL/F$ ). Bij de dosis van 150 mg was de  $CL/F$  ongeveer 11 tot 14 liter per uur. Na toediening van dezelfde doses varieerde de gemiddelde eliminatie-halfwaardetijd ( $t_{1/2}$ ) van ongeveer 3 tot 5 uur.

## Bijzondere populaties

### Patiënten met een nierfunctiestoornis

Galafold is niet onderzocht bij patiënten met de ziekte van Fabry die een GFR hebben van minder dan 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. In een onderzoek met een enkelvoudige dosis Galafold bij proefpersonen zonder de ziekte de Fabry met verschillende graden van nierinsufficiëntie was de blootstelling 4,3 keer hoger bij proefpersonen met een ernstige nierfunctiestoornis (GFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

### Patiënten met een leverfunctiestoornis

Er zijn geen onderzoeken verricht bij proefpersonen met een leverfunctiestoornis. Op basis van de stofwisseling en de uitscheidingsroutes is het niet te verwachten dat een leverfunctiestoornis invloed heeft op de farmacokinetiek van migalastat.

### Ouderen (> 65 jaar)

In klinische onderzoeken met Galafold werd een klein aantal patiënten van 65 jaar en ouder opgenomen. Het leeftijdseffect werd geëvalueerd in een populatiefarmacokinetische analyse van de plasmaklaring van migalastat bij de ERT-naïeve onderzoekspopulatie. Het verschil in klaring tussen patiënten met de ziekte van Fabry van ≥ 65 jaar en degenen < 65 jaar was 20%; dit werd niet als klinisch significant beschouwd.

## Geslacht

De farmacokinetische kenmerken van migalastat waren niet significant verschillend tussen vrouwen en mannen, noch bij gezonde vrijwilligers, noch bij patiënten met de ziekte van Fabry.

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Niet-klinische studies wijzen niet op specifieke risico's voor mensen op basis van studies met enkelvoudige en herhaalde doses, met uitzondering van tijdelijke en volledig reversibele onvruchtbaarheid bij mannelijke ratten die met migalastatbehandeling was geassocieerd. De onvruchtbaarheid die met de migalastat-behandeling was geassocieerd, werd bij klinisch relevante blootstellingen gerapporteerd. Volledige reversibiliteit werd gezien na 4 weken zonder toediening van het middel. Vergelijkbare bevindingen werden preklinisch waargenomen na behandeling met andere iminosuikers. In de toxiciteitsstudie bij embryo's en foetussen van konijnen werden de bevindingen, bestaande uit sterfte van embryo's en foetussen, een afname van het gemiddelde foetale gewicht, vertraagde ossificatie en licht verhoogde incidenties van onbelangrijke skeletafwijkingen, alleen gezien bij doses die met maternale toxiciteit waren geassocieerd.

In een 104 weken durend carcinogeniteitsonderzoek bij ratten was er een verhoogde incidentie van adenomen van de eilandcellen in de pancreas bij mannelijke ratten, bij een dosisniveau dat 19 keer hoger was dan de blootstelling (AUC) aan de klinisch werkzame dosis. Dit is een veelvoorkomende, spontane tumor bij *ad libitum* gevoede mannelijke ratten. In afwezigheid van vergelijkbare bevindingen bij vrouwelijke ratten, geen bevindingen in de reeks genotoxiciteitstesten of in het carcinogeniteitsonderzoek met Tg.rasH2-muizen, en geen pre-neoplastische pancreasbevindingen bij knaagdieren of apen, wordt deze observatie bij mannelijke ratten niet als gerelateerd aan de behandeling beschouwd en de relevantie ervan voor mensen is niet bekend.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Capsule-inhoud

Gepregelatineerd zetmeel (maïs)  
Magnesiumstearaat

### Omhulsel van de capsule

Gelatine

Titaandioxide (E171)

Indigotine (E132)

### Drukinkt

Schellak

Zwart ijzeroxide

Kaliumhydroxide

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

## **6.3 Houdbaarheid**

4 jaar

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

PVC/PCTFE/PVC/Al-blisters.

14 capsules per verpakking.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Amicus Therapeutics UK Ltd

Phoenix House,

Oxford Road,

Tatling End,

Gerrards Cross,

Buckinghamshire

SL9 7AP

Verenigd Koninkrijk

Tel. +44 1753 888 567

Fax (+44) 1753 437 192

e-mail [info@amicusrx.co.uk](mailto:info@amicusrx.co.uk)

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/15/1082/001



**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

26 mei 2016

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

DD maand JJJJ

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

## **A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

Almac Pharma Services Limited  
Seagoe Industrial Estate  
Portadown, Craigavon  
BT63 5UA  
Verenigd Koninkrijk

## **B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

## **C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

### **• Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

## **D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

### **• Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETERING**

## **GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

### **BUITENVERPAKKING**

#### **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Galafold 123 mg harde capsules  
migalastat

#### **2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke capsule bevat migalastathydrochloride gelijk aan 123 mg migalastat

#### **3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

#### **4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

14 harde capsules

#### **5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Minstens 2 uur voor en 2 uur na het innemen van uw geneesmiddel niet eten, om minimaal 4 uur lang te vasten. Op hetzelfde tijdstip van de dag innemen.

Slik de capsules in hun geheel door. De capsules mogen niet in stukken worden verdeeld, fijngemaakt of gekauwd.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik.

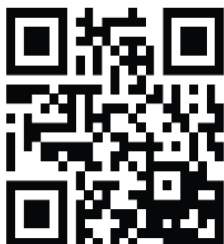
Neem de Galafold-capsule om de andere dag in en druk de geperforeerde cirkel uit de doordrukverpakking op de dagen dat u geen Galafold gebruikt.

#### Instructies voor opening

1. DRUK IN en pak het lipje aan de linkerkant vast
2. TREK de kaart er aan de rechterkant uit
3. DRUK de capsule door de folie
4. DUW de kaart terug in de doos

Om de bijsluiter in te zien, scan onderstaande code.

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



**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/15/1082/001

**13. PARTIJNUMMER**

Partij

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

galafold 123 mg harde capsules



**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**HULS VOOR BLISTERVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Galafold 123 mg harde capsules  
migalastat

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Amicus Therapeutics UK, Ltd

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP:

**4. PARTIJNUMMER**

PARTIJ:

**5. OVERIGE**

Zie de bijsluiter voor meer informatie.

Druk de geperforeerde cirkels uit op de dagen dat u geen Galafold gebruikt.

Galafold moet om de andere dag worden ingenomen.

Startdatum:

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP DE TUSSENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTERFOLIE**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

**4. PARTIJNUMMER**

PARTIJ:

**5. OVERIGE**

## **B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: informatie voor de patiënt**

### **Galafold 123 mg harde capsules**

Migalastat

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien hebt u hem later weer nodig.
- Hebt u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Zie rubriek 4.

### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Galafold en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

### **1. Wat is Galafold en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

Galafold bevat de werkzame stof migalastat.

Dit geneesmiddel wordt gebruikt voor de langdurige behandeling van de ziekte van Fabry bij volwassenen en jongeren van 16 jaar en ouder die bepaalde genetische mutaties (veranderingen) hebben.

De ziekte van Fabry wordt veroorzaakt doordat een enzym, alfa-galactosidase A ( $\alpha$ -Gal A) genaamd, ontbreekt of niet goed werkt. Afhankelijk van het soort mutatie (verandering) in het gen dat  $\alpha$ -Gal A aanmaakt, werkt het enzym niet goed of is het helemaal afwezig. Dit enzymdefect leidt tot abnormale afzettingen van een vette substantie, dat globotriaosylceramide (GL-3) wordt genoemd, in de nieren, het hart en andere organen; hierdoor ontstaan de verschijnselen van de ziekte van Fabry.

Dit geneesmiddel werkt door het enzym te stabiliseren dat het lichaam van nature aanmaakt; hierdoor kan het enzym beter functioneren om de hoeveelheid GL-3 te verminderen die zich in uw cellen en weefsels heeft opgehoopt.

### **2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

#### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

- Als u allergisch bent voor migalastat of een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

#### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Overleg met uw arts voordat u Galafold gaat gebruiken als u momenteel een enzymvervangende behandeling krijgt.

U mag Galafold niet gebruiken als u ook een enzymvervangende behandeling krijgt.

Uw arts zal uw ziekte in de gaten houden en zolang u Galafold gebruikt elke 6 maanden controleren of het geneesmiddel werkt. Als uw ziekte erger wordt, zal uw arts u misschien verder onderzoeken of kan hij/zij uw behandeling met Galafold stopzetten.

### **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

Dit geneesmiddel is niet onderzocht bij kinderen en jongeren onder de leeftijd van 16 jaar; daarom zijn de veiligheid en werkzaamheid in deze leeftijdsgroep niet vastgesteld.

### **Neemt u nog andere geneesmiddelen in?**

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen, hebt u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts, omdat andere geneesmiddelen de hoeveelheid Galafold in uw lichaam kunnen vergroten of verminderen.

### **Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid**

#### *Zwangerschap*

Er is maar heel weinig ervaring met het gebruik van dit geneesmiddel bij zwangere vrouwen. Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit geneesmiddel gebruikt. Zolang u Galafold gebruikt, moet u effectieve anticonceptie toe te passen.

#### *Borstvoeding*

Gebruik dit geneesmiddel niet als u borstvoeding geeft totdat u met uw arts, apotheker of verpleegkundige hebt overlegd. Het is nog niet bekend of dit geneesmiddel in de moedermelk terechtkomt. Uw arts zal beslissen of u met de borstvoeding moet stoppen of tijdelijk met uw geneesmiddel moet stoppen.

#### *Vruchtbaarheid van mannen*

Het is nog niet bekend of dit geneesmiddel invloed heeft op de vruchtbaarheid bij mannen. De effecten van Galafold op de vruchtbaarheid bij de mens zijn niet onderzocht.

#### *Vruchtbaarheid van vrouwen*

Het is niet bekend of dit geneesmiddel invloed heeft op de vruchtbaarheid bij vrouwen.

Als u of uw partner zwanger wil worden, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voor advies.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Het is onwaarschijnlijk dat dit geneesmiddel uw rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen beïnvloedt.

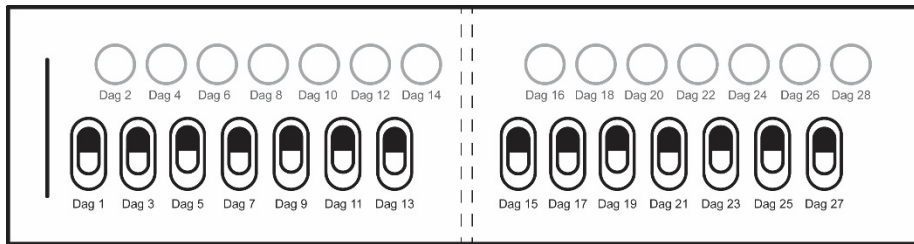
### **3. Hoe neemt u dit middel in?**

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of verpleegkundige u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

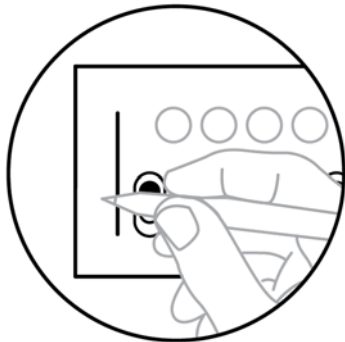
Neem om de andere dag een capsule in, op hetzelfde tijdstip van de dag. Neem Galafold niet twee dagen achter elkaar in.

Minstens 2 uur voor en 2 uur na het innemen van uw geneesmiddel niet eten. Deze minimum 4 uur vasten rond het innemen van uw geneesmiddel is nodig om uw geneesmiddel volledig te laten absorberen. Heldere vloeistoffen, inclusief koolzuurhoudende dranken, kunnen gedurende deze periode worden gedronken.

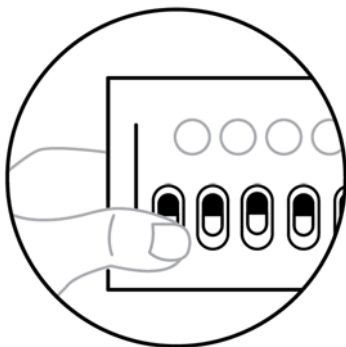
Slik de capsules in hun geheel door. De capsules mogen niet in stukken worden verdeeld, fijngemaakt of gekauwd.



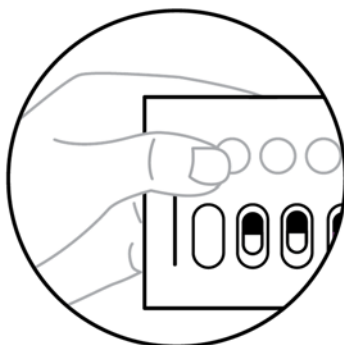
Een Galafold-doordrukverpakking = 14 harde capsules = 28 behandelingsdagen



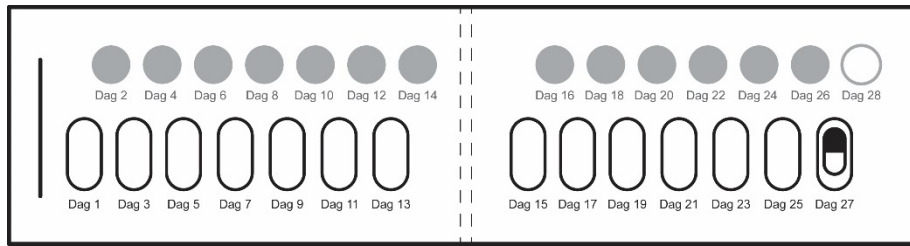
Noteer de datum op de doordrukverpakking op de eerste dag dat u dit geneesmiddel uit een nieuwe doordrukverpakking gebruikt.



Druk dan de meest linkse capsule, waar dag 1 bij staat, uit de verpakking.



De volgende dag drukt u de geperforeerde witte cirkel waar dag 2 bij staat, uit de verpakking. Dit helpt u om te onthouden welke dag u het geneesmiddel niet ingenomen. U moet alleen om de andere dag eenmaal Galafold innemen.



Na dag 2 gaat u op de doordrukverpakking door naar rechts. Wissel dagelijks af door op dagen met een oneven nummer de capsule in te nemen en op dagen met een even nummer de witte cirkel uit de verpakking te drukken, tot en met dag 28.

### Hebt u te veel van dit middel ingenomen?

Als u meer capsules hebt ingenomen dan zou moeten, dient u direct met het geneesmiddel te stoppen en contact met uw arts op te nemen. U kunt hoofdpijn krijgen en duizelig worden.

### Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Als u bent vergeten om uw capsule op de normale tijd in te nemen maar er later op die dag aan denkt, kunt u de capsule alleen innemen als het binnen 12 uur na uw normale tijd waarop de dosis wordt genomen is. Als meer dan 12 uur is verstreken, moet u Galafold hervatten op de volgende geplande toedieningsdag en -tijd volgens uw 'om de andere dag'-toedieningsschema. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

### Als u stopt met het innemen van dit middel

Stop niet met het innemen van dit geneesmiddel zonder met uw arts te overleggen.

Hebt u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

## 4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

**Zeer vaak:** kan voorkomen bij meer dan 1 op de 10 mensen

- Hoofdpijn

**Vaak:** kan voorkomen bij maximaal 1 op de 10 mensen

- |  |  |   |
|--|--|---|
| • Hartkloppingen (het gevoel dat het hart bonst) | • Maag- en darmklachten (dyspepsie)                        | • Verminderde tastzin of gevoel (hypo-esthesie) |
| • Het gevoel rond te tollen (vertigo)            | • Vermoeidheid   | • Depressie                                     |
| • Diarree  | • Verhoogde spiegel van creatinefosfokinase in bloedtesten | • Eiwit in de urine (proteïnurie)               |
| • Misselijkheid                                  | • Gewichtstoename  | • Kortademigheid (dyspneu)                      |
| • Maagpijn                                       | • Spierspasmen   | • Neusbloeding (epistaxis)                      |
| • Verstopping (constipatie)                      | • Spierpijn (myalgie)                                      | • Huiduitslag                                   |
| • Droge mond                                     | • Pijnlijke stijve nek (torticollis)                       | • Aanhoudende jeuk (pruritus)                   |
| • Plotseling moeten poepen                       | • Tintelingen in de ledematen (paresthesie)                | • Pijn  |
|  | • Duizeligheid   |   |

## Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## 5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en de blisterverpakking na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

## 6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

### Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is migalastat. Elke capsule bevat migalastathydrochloride equivalent aan 123 mg migalastat.
- De andere stoffen in dit middel zijn:  
Capsule-inhoud: gepregelatineerd maïszetmeel en magnesiumstearaat  
Omhulsel van de capsule: gelatine, titaniumdioxide en indigotine  
Drukinkt: schellak, zwart ijzeroxide en kaliumhydroxide

### Hoe ziet Galafold eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Ondoorzichtige, blauw/witte, harde capsules, waarop „A1001” in zwarte inkt staat vermeld en die wit tot lichtbruin poeder bevatten.

Galafold is verkrijgbaar in een blisterverpakking met 14 capsules.

### Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Amicus Therapeutics UK Ltd

Phoenix House,

Oxford Road,

Tatling End,

Gerrards Cross,

Buckinghamshire

SL9 7AP

Verenigd Koninkrijk

Tel +44 1753 888 567

Fax (+44) 1753 437 192

e-mail [info@amicusrx.co.uk](mailto:info@amicusrx.co.uk)



**Fabrikant**

Almac Pharma Services Limited  
Seago Industrial Estate  
Portadown, Craigavon  
BT63 5UA  
Verenigd Koninkrijk

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen (als u uw Amicus-vertegenwoordiger niet per telefoon kunt bereiken, kunt u contact opnemen via het onderstaande e-mailadres):

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

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

**България**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

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

**Danmark**

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

**Malta**

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

**Deutschland**

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

**Nederland**

Amicus Therapeutics BV  
Tel: + 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

**Österreich**

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

**España**

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

**Polska**

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

**France**

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

**Portugal**

Amicus Therapeutics, UK Ltd  
Tel: 800812531  
e-mail: MedInfo@amicusrx.com

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**

**Andere informatiebronnen**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>. Hier vindt u ook verwijzingen naar andere websites over zeldzame ziekten en hun behandelingen.