

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Galafold 123 mg capsule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă conține clorhidrat de migalastat, echivalentul a 123 mg migalastat. Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă tare.

Capsulă tare de mărimea 2 (6,4x18,0 mm) cu capac opac de culoare albastră și corp opac de culoare albă, pe care este inscripționat „A1001” cu negru și care conține o pulbere albă spre maro deschis.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Galafold este indicat pentru tratamentul de lungă durată al adulților și adolescenților în vârstă de cel puțin 16 ani, cu diagnostic confirmat de boală Fabry (deficit de α -galactozidază A) și care prezintă o mutație sensibilă (vezi tabelele de la pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Galafold trebuie inițiat și supravegheat de medici specialiști cu experiență în diagnosticul și tratamentul bolii Fabry. Galafold nu este conceput pentru administrarea concomitentă cu terapia de substituție enzimatică (vezi pct. 4.4).

Doze

Schema de dozare recomandată la adulți și adolescenți cu vârsta de cel puțin 16 ani este de 123 mg migalastat (1 capsulă) o dată la două zile, la aceeași oră.

Doză omisă

Galafold nu trebuie luat în 2 zile consecutive. Dacă se omite complet doza aferentă unei zile, pacientul trebuie să ia doza omisă de Galafold numai dacă se află în intervalul de 12 ore de la ora normală la care este luată doza. Dacă au trecut mai mult de 12 ore, pacientul trebuie să reia administrarea Galafold în următoarea zi și la următoarea oră de administrare programată, conform schemei de administrare o dată la două zile.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Galafold la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 0 și 15 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Grupe speciale de pacienți

Vârșnici

Nu este necesară ajustarea dozei în funcție de vârstă (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

Galafold este contraindicat la pacienții cu boală Fabry care prezintă o rată de filtrare glomerulară estimată mai mică de 30 ml/min/1,73 m² (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei de Galafold la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 5.2).

Mod de administrare

Pentru administrare orală. Expunerea la Galafold scade cu aproximativ 40% atunci când se administrează împreună cu alimente, prin urmare nu trebuie consumate alimente cu cel puțin 2 ore înainte și 2 ore după administrarea Galafold, pentru a exista un repaus alimentar de minim 4 ore. În această perioadă se pot consuma lichide clare, inclusiv băuturi carbogazoase. Pentru asigurarea unor beneficii optime pentru pacient, Galafold trebuie luat o dată la două zile, la aceeași oră.

Capsulele trebuie înghițite întregi. Capsulele nu trebuie tăiate, sfărâmate sau mestecate.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Se recomandă monitorizarea periodică a funcției renale, a parametrilor ecocardiografici și a markerilor biochimici (o dată la 6 luni) la pacienții care au început tratamentul cu Galafold sau care au fost trecuți la acest tratament. În cazul unei deteriorări clinice semnificative, trebuie avută în vedere evaluarea clinică suplimentară sau întreruperea tratamentului cu Galafold.

Galafold este contraindicat la pacienții cu mutații non-sensibile (vezi pct. 5.1).

Nu a fost observată scăderea proteinuriei la pacienții tratați cu Galafold.

Galafold este contraindicat la pacienții cu insuficiență renală severă, definită ca rată de filtrare glomerulară estimată mai mică de 30 ml/min/1,73m² (vezi pct. 5.2).

Datele limitate sugerează că administrarea concomitentă a unei doze unice de Galafold și a unei perfuzii cu terapie de substituție enzimatică determină o creștere de până la 5 ori a expunerii la agalzidază. Acest studiu a indicat, de asemenea, că agalzidaza nu afectează farmacocinetica migalastatului. Galafold nu este conceput pentru administrarea concomitentă cu terapia de substituție enzimatică.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Pe baza datelor *in vitro*, migalastatul nu este un inductor al CYP1A2, 2B6 sau 3A4. În plus, migalastatul nu este inhibitor sau substrat pentru CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 sau 3A4/5. Migalastatul nu este substrat pentru MDR1 sau BCRP și nici inhibitor al transportorilor de eflux umani BCRP, MDR1 sau BSEP. În plus, migalastatul nu este substrat pentru MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3 sau OCT2 și nici inhibitor al transportorilor umani de absorbție OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1 sau MATE2-K.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă/contracepția la bărbați și femei

Galafold este contraindicat la femeile aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive.

Sarcina

Există date limitate privind utilizarea Galafold la femeile gravide. La iepuri s-a observat toxicitate pentru dezvoltare doar la doze toxice pentru mamă (vezi pct. 5.3). Nu se recomandă utilizarea Galafold în timpul sarcinii.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă Galafold se secretă în laptele uman. S-a demonstrat însă că migalastatul trece în laptele femelelor de șobolan. În consecință, nu poate fi exclus riscul expunerii la migalastat a sugarului alăptat la sân. Trebuie luată o decizie privind fie întreruperea alăptării, fie întreruperea administrării Galafold, ținând cont de beneficiile alăptării pentru copil în raport cu beneficiile terapiei pentru mamă.

Fertilitatea

Nu s-au studiat efectele Galafold asupra fertilității la om. La masculii de șobolan, tratamentul cu migalastat în toate dozele evaluate a fost asociat cu infertilitate tranzitorie și complet reversibilă. Reversibilitatea completă a fost observată după 4 săptămâni de la întreruperea administrării dozei. Preclinic au fost observate rezultate similare în urma tratamentului cu alte iminozaharuri (vezi pct. 5.3). Migalastatul nu a afectat fertilitatea la femelele de șobolan.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Galafold nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cea mai frecventă reacție adversă a fost cefaleea, care a fost prezentă la aproximativ 10% dintre pacienții care au primit Galafold.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Frecvențele sunt definite astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a frecvenței în cadrul fiecărei clase de aparate, sisteme și organe.

Tabelul 1: Reacții adverse asociate cu Galafold în cadrul studiilor clinice

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente
Tulburări psihice		Depresie
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Parestezie Amețeli Hipoestezie
Tulburări acustice și vestibulare		Vertij
Tulburări cardiace		Palpitații

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Dispnee Epistaxis
Tulburări gastrointestinale		Diaree Greață Durere abdominală Constipație Xerostomie Nevoia urgentă de a defeca Dispepsie
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Erupții pe piele Prurit
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Spasme musculare Mialgie Torticolis Durere la nivelul extremităților
Tulburări renale și ale căilor urinare		Proteinurie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Oboseală Durere
Investigații		Creșterea valorilor plasmaticice ale creatinfosfokinazei Creștere ponderală

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

În caz de supradozaj, se recomandă asistență medicală generală. Cefaleele și amețelile au fost reacțiile adverse cel mai frecvent raportate la doze de Galafold de până la 1 250 mg și, respectiv, 2 000 mg.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: diferite produse pentru tractul digestiv și metabolism, codul ATC: A16AX14

Boala Fabry este o afecțiune X-linkată, caracterizată prin acumularea lizozomală progresivă, care afectează bărbații și femeile. Mutațiile genei *GLA*, care se află la originea bolii Fabry, determină un deficit al enzimei lizozomale α -galactozidază A (α -Gal A) care este necesară pentru metabolismul substraturilor glicosfingolipidice (de exemplu, GL-3, lyso-Gb₃). Prin urmare, reducerea activității α -Gal A este asociată cu acumularea progresivă de substrat în organele și țesuturile vulnerabile, ceea ce duce la morbiditatea și mortalitatea asociate cu boala Fabry.

Mecanism de acțiune

Anumite mutații ale genei *GLA* pot avea ca rezultat producerea unor forme mutante instabile ale α -Gal A, caracterizate printr-o pliere anormală. Migalastatul este un șaperon farmacologic conceput pentru a se lega selectiv și reversibil, cu afinitate crescută, de situsurile active ale anumitor forme mutante ale genei α -Gal A, ale căror genotipuri sunt denumite mutații sensibile. Legarea migalastatului stabilizează formele mutante ale genei α -Gal A din reticulul endoplasmic și ușurează transferul normal al acestora către lizozomi. Odată acestea ajunse în lizozomi, descompunerea migalastatului restabilește activitatea α -Gal A, ducând la catabolizarea GL-3 și a substraturilor asociate.

Mutațiile genei *GLA* sensibile și non-sensibile la tratamentul cu Galafold sunt enumerate în Tabelul 2 și în Tabelul 3 de mai jos. Mutațiile genei *GLA* sunt disponibile și furnizorilor de servicii de sănătate la adresa www.galafoldamenabilitytable.com.

Modificările menționate privind nucleotidele reprezintă modificări potențiale ale secvenței ADN, care determină mutația la nivelul aminoacizilor. Mutația la nivelul aminoacizilor (modificarea secvenței proteice) este cel mai relevantă în stabilirea susceptibilității la tratament. Dacă o dublă mutație este prezentă în același cromozom (la bărbați și femei), pacientul respectiv este sensibil în cazul în care dubla mutație este înscrisă ca mențiune separată în Tabelul 2 (de exemplu, D55V/Q57L). Dacă o dublă mutație este prezentă în doi cromozomi diferiți (doar la femei), acel pacient este sensibil în cazul în care oricare dintre mutațiile individuale apare în Tabelul 2.

Tabelul 2: Tabelul mutațiilor sensibile la Galafold (migalastat)

Modificarea unei nucleotide	Modificarea unei nucleotide	Modificarea secvenței proteice
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 sau c.70T>A	c.T70C sau c.T70A	W24R
c.70T>G	c.T70G	W24G
c.72G>C sau c.72G>T	c.G72C sau 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 sau c.102T>A	c.T102G sau c.T102A	N34K
c.103G>C sau c.103G>A	c.G103C sau 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 sau c.108G>T	c.G108C sau c.G108T	L36F
c.109G>A	c.G109A	A37T

Tabelul 2: Tabelul mutațiilor sensibile la Galafold (migalstat)

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

Tabelul 2: Tabelul mutațiilor sensibile la Galafold (migalstat)

Modificarea unei nucleotide	Modificarea unei nucleotide	Modificarea secvenței proteice
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 sau c.339T>A sau c.339T>G	c.T337C sau c.T339A sau 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 sau c.408T>G	c.T408A sau 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 sau c.471G>T	c.G471C sau 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 sau c.525C>A	c.C525G sau 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

Tabelul 2: Tabelul mutațiilor sensibile la Galafold (migalstat)

Modificarea unei nucleotide	Modificarea unei nucleotide	Modificarea secvenței proteice
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 sau c.561G>A sau c.561G>C	c.G561T sau c.G561A sau 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 sau c.609G>T	c.G609C sau 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 sau c.687T>G	c.T687A sau c.T687G	F229L
c.695T>C	c.T695C	I232T
c.713G>A	c.G713A	S238N

Tabelul 2: Tabelul mutațiilor sensibile la Galafold (migalstat)

Modificarea unei nucleotide	Modificarea unei nucleotide	Modificarea secvenței proteice
c.716T>C	c.T716C	I239T
c.720G>C sau c.720G>T	c.G720C sau 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 sau c.729G>T	c.G729C sau 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 sau c.747C>A	c.C747G sau 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 sau c.772G>A	c.G772C sau 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 sau c.831G>C	c.G831T sau c.G831C	W277C
c.832A>T	c.A832T	N278Y
c.835C>G	c.C835G	Q279E
c.838C>A	c.C838A	Q280K
c.840A>T sau c.840A>C	c.A840T sau c.A840C	Q280H
c.844A>G	c.A844G	T282A

Tabelul 2: Tabelul mutațiilor sensibile la Galafold (migalstat)

Modificarea unei nucleotide	Modificarea unei nucleotide	Modificarea secvenței proteice
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 sau c.868A>T	c.A868C sau c.A868T	M290L
c.869T>C	c.T869C	M290T
c.870G>A sau c.870G>C sau c.870G>T	c.G870A sau c.G870C sau 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 sau c.886A>C	c.A886T sau c.A886C	M296L
c.887T>C	c.T887C	M296T
c.888G>A sau c.888G>T sau c.888G>C	c.G888A sau c.G888T sau c.G888C	M296I
c.893A>G	c.A893G	N298S
c.897C>G sau c.897C>A	c.C897G sau 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 sau c.924A>C	c.A924T sau 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 sau c.936G>C	c.G936T sau 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

Tabelul 2: Tabelul mutațiilor sensibile la Galafold (migalstat)

Modificarea unei nucleotide	Modificarea unei nucleotide	Modificarea secvenței proteice
c.962A>T	c.A962T	Q321L
c.963G>C sau c.963G>T	c.G963C sau c.G963T	Q321H
c.964G>A	c.G964A	D322N
c.964G>C	c.G964C	D322H
c.966C>A sau c.966C>G	c.C966A sau c.C966G	D322E
c.968C>G	c.C968G	P323R
c.973G>A	c.G973A	G325S
c.973G>C	c.G973C	G325R
c.978G>C sau c.978G>T	c.G978C sau 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 sau c.1074G>C	c.G1074T sau 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

Tabelul 2: Tabelul mutațiilor sensibile la Galafold (migalastat)

Modificarea unei nucleotide	Modificarea unei nucleotide	Modificarea secvenței proteice
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

Mutațiile non-sensibile la tratamentul cu Galafold sunt enumerate în Tabelul 3 de mai jos.

Mențiunea NECUNOSCUȚĂ din coloana „modificarea secvenței proteice” indică faptul că modificările secvenței unei proteine, produse de mutații, nu pot fi deduse cu ușurință din modificările nucleotidelor și trebuie determinate experimental. În aceste cazuri, semnele de întrebare care însoțesc parantezele indică faptul că modificările menționate în acestea nu au fost confirmate experimental și este posibil să nu fie corecte.

Tabelul 3: Mutații non-sensibile la Galafold (migalastat)

Modificarea unei nucleotide	Modificarea unei nucleotide	Modificarea secvenței proteice
c.1A>C sau c.1A>T	c.A1C sau 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 sau c.3G>T sau c.3G>C	c.G3A sau c.G3T sau 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 sau c.72G>A	c.G71A sau c.G72A	W24X
c.92C>T	c.C92T	A31V
c.109G>C	c.G109C	A37P
c.118C>G	c.C118G	P40A

Tabelul 3: Mutații non-sensibile la Galafold (migalastat)

Modificarea unei nucleotide	Modificarea unei nucleotide	Modificarea secvenței proteice
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 sau c.132G>A	c.G131A sau c.G132A	W44X
c.132G>T sau c.132G>C	c.G132T sau 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 sau c.139T>A	c.T139C sau c.T139A	W47R
c.139T>G	c.T139G	W47G
c.140G>A sau 141G>A	c.G140A sau G141A	W47X
c.140G>T	c.G140T	W47L
c.141G>C sau c.141G>T	c.G141C sau c.G141T	W47C
c.142G>A	c.G142A	E48K
c.144G>T sau c.144G>C	c.G144T sau 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 sau c.155G>C	c.T154A sau 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 sau c.167G>C	c.T166A sau c.G167C	C56S
c.168C>A	c.C168A	C56X
c.187T>C	c.T187C	C63R
c.188G>A	c.G188A	C63Y
c.187T>A sau c.188G>C	c.T187A sau c.G188C	C63S
c.194G>C (sit putativ de splice)	c.G194C (sit putativ de splice)	NECUNOSCUȚĂ (S65T)
c.194G>T (sit putativ de splice)	c.G194T (sit putativ de splice)	NECUNOSCUȚĂ (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

Tabelul 3: Mutații non-sensibile la Galafold (migalastat)

Modificarea unei nucleotide	Modificarea unei nucleotide	Modificarea secvenței proteice
c.215T>G	c.T215G	M72R
c.218C>A	c.C218A	A73E
c.227T>G	c.T227G	M76R
c.228G>C sau c.228G>A sau c.228G>T	c.G228C sau c.G228A sau c.G228T	M76I
c.233C>G sau c.233C>A	c.C233G sau c.C233A	S78X
c.235G>T	c.G235T	E79X
c.241T>C sau c.241T>A	c.T241C sau c.T241A	W81R
c.242G>A sau c.243G>A	c.G242A sau c.G243A	W81X
c.242G>C	c.G242C	W81S
c.243G>T sau c.243G>C	c.G243T sau 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 sau c.258T>A	c.T258G sau 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 sau c.279C>A	c.C279G sau c.C279A	D93E
c.280T>G	c.T280G	C94G
c.280T>A sau c.281G>C	c.T280A sau 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 sau c.285G>A	c.G284A sau c.G285A	W95X
c.284G>T	c.G284T	W95L
c.284G>C	c.G284C	W95S
c.285G>T sau c.285G>C	c.G285T sau c.G285C	W95C
c.295C>T	c.C295T	Q99X
c.299G>A	c.G299A	R100K
c.299G>C	c.G299C	R100T
c.305C>G sau c.305C>A	c.C305G sau c.C305A	S102X
c.307G>C	c.G307C	E103Q
c.307G>T	c.G307T	E103X
c.317T>G	c.T317G	L106R

Tabelul 3: Mutații non-sensibile la Galafold (migalastat)

Modificarea unei nucleotide	Modificarea unei nucleotide	Modificarea secvenței proteice
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 sau c.369T>A	c.T369G sau 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 sau c.394G>C	c.G394A sau 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 sau c.402T>A	c.T402G sau c.T402A	Y134X
c.406G>C	c.G406C	D136H
c.406G>T	c.G406T	D136Y
c.412G>A sau c.412G>C	c.G412A sau 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 sau c.439G>C	c.G439A sau c.G439C	G147R
c.440G>A	c.G440A	G147E
c.443G>A	c.G443A	S148N
c.442A>C sau c.444T>A sau c.444T>G	c.A442C sau c.T444A sau c.T444G	S148R
c.453C>G sau c.453C>A	c.C453G sau c.C453A	Y151X
c.456C>A sau c.456C>G	c.C456A sau c.C456G	Y152X

Tabelul 3: Mutații non-sensibile la Galafold (migalastat)

Modificarea unei nucleotide	Modificarea unei nucleotide	Modificarea secvenței proteice
c.463G>C	c.G463C	D155H
c.467C>A	c.C467A	A156D
c.469C>T	c.C469T	Q157X
c.484T>C sau c.484T>A	c.T484C sau c.T484A	W162R
c.485G>A sau c.486G>A	c.G485A sau c.G486A	W162X
c.485G>T	c.G485T	W162L
c.486G>C sau c.486G>T	c.G486C sau 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 sau c.504A>T	c.A504C sau 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 sau c.515G>C	c.T514A sau c.G515C	C172S
c.515G>T	c.G515T	C172F
c.515G>A	c.G515A	C172Y
c.516T>G	c.T516G	C172W
c.519C>A sau c.519C>G	c.C519A sau c.C519G	Y173X
c.522T>A	c.T522A	C174X
c.523G>A	c.G523A	D175N
c.530T>A	c.T530A	L177X
c.547G>A (sit putativ de splice)	c.G547A (sit putativ de splice)	NECUNOSCUȚĂ (G183S)
c.548G>T	c.G548T	G183V
c.552T>A sau c.552T>G	c.T552A sau 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 sau c.588A>C	c.A588T sau 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 sau c.610T>A	c.T610C sau c.T610A	W204R
c.611G>A sau c.612G>A	c.G611A sau c.G612A	W204X
c.612G>T sau c.612G>C	c.G612T sau c.G612C	W204C
c.614C>G	c.C614G	P205R
c.617T>C	c.T617C	L206P

Tabelul 3: Mutații non-sensibile la Galafold (migalastat)

Modificarea unei nucleotide	Modificarea unei nucleotide	Modificarea secvenței proteice
c.620A>G	c.A620G	Y207C
c.626G>A	c.G626A	W209X
c.634C>T	c.C634T	Q212X
c.639G>A (sit putativ de splice)	c.G639A (sit putativ de splice)	NECUNOSCUȚĂ
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 sau c.648T>G	c.T648A sau c.T648G	Y216X
c.658C>T	c.C658T	R220X
c.661C>T	c.C661T	Q221X
c.666C>A sau c.666C>G	c.C666A sau 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 sau c.676T>A	c.T676C sau c.T676A	W226R
c.677G>A sau c.678G>A	c.G677A sau c.G678A	W226X
c.678G>T sau c.678G>C	c.G678T sau 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 sau c.702T>A	c.T702G sau c.T702A	D234E
c.704C>A	c.C704A	S235Y
c.704C>G	c.C704G	S235C
c.704C>T	c.C704T	S235F
c.706T>C sau c.706T>A	c.T706C sau c.T706A	W236R
c.707G>A sau c.708G>A	c.G707A sau c.G708A	W236X
c.707G>T	c.G707T	W236L
c.708G>C sau c.708G>T	c.G708C sau c.G708T	W236C
c.712A>C sau c.714T>A sau c.714T>G	c.A712C sau c.T714A sau c.T714G	S238R
c.718A>T	c.A718T	K240X
c.734G>A sau c.735G>A	c.G734A sau 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 sau c.778G>A	c.G778C sau c.G778A	G260R
c.782G>A	c.G782A	G261D
c.782G>T	c.G782T	G261V
c.784T>A sau c.784T>C	c.T784A sau c.T784C	W262R

Tabelul 3: Mutații non-sensibile la Galafold (migalastat)

Modificarea unei nucleotide	Modificarea unei nucleotide	Modificarea secvenței proteice
c.785G>A sau c.786G>A	c.G785A sau c.G786A	W262X
c.785G>T	c.G785T	W262L
c.786G>C sau c.786G>T	c.G786C sau c.G786T	W262C
c.789T>A sau c.789T>G	c.T789A sau 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 sau c.798T>G	c.T798A sau c.T798G	D266E
c.800T>G	c.T800G	M267R
c.801G>A (sit putativ de splice)	c. G801A (sit putativ de splice)	NECUNOSCUTĂ (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 sau c.816C>G	c.C816A sau c.C816G	N272K
c.817T>C sau c.819T>A sau c.819T>G	c.T817C sau c.T819A sau 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 sau c.831G>A	c.G830A sau c.G831A	W277X
c.835C>T	c.C835T	Q279X
c.835C>A	c.C835A	Q279K
c.836A>G	c.A836G	Q279R
c.837G>C sau c.837G>T	c.G837C sau 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 sau c.859T>A	c.T859C sau c.T859A	W287R
c.859T>G	c.T859G	W287G

Tabelul 3: Mutații non-sensibile la Galafold (migalastat)

Modificarea unei nucleotide	Modificarea unei nucleotide	Modificarea secvenței proteice
c.860G>A sau c.861G>A	c.G860A sau c.G861A	W287X
c.861G>C sau c.861G>T	c.G861C sau 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 sau c.881T>A	c.T881G sau c.T881A	L294X
c.890C>G	c.C890G	S297C
c.890C>T	c.C890T	S297F
c.892A>C	c.A892C	N298H
c.894T>G sau c.894T>A	c.T894G sau 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 sau c.960T>A	c.T960G sau 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 sau c.982G>C	c.G982A sau 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 sau c.1018T>A	c.T1018C sau c.T1018A	W340R
c.1019G>C	c.G1019C	W340S
c.1019G>A sau c.1020G>A	c.G1019A sau c.G1020A	W340X

Tabelul 3: Mutații non-sensibile la Galafold (migalastat)

Modificarea unei nucleotide	Modificarea unei nucleotide	Modificarea secvenței proteice
c.1021G>A	c.G1021A	E341K
c.1021G>T	c.G1021T	E341X
c.1023A >C sau c.1023A>T	c.A1023C sau 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 sau c.1034C>A	c.C1034G sau c.C1034A	S345X
c.1042G>C	c.G1042C	A348P
c.1045T>C sau c.1045T>A	c.T1045C sau c.T1045A	W349R
c.1046G>A sau c.1047G>A	c.G1046A sau 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 sau c.1065C>G	c.C1065A sau c.C1065G	N355K
c.1069C>T	c.C1069T	Q357X
c.1072G>A	c.G1072A	E358K
c.1081G>T	c.G1081T	G361X
c.1081G>A sau c.1081G>C	c.G1081A sau c.G1081C	G361R
c.1088G>C	c.G1088C	R363P
c.1095T>A sau c.1095T>G	c.T1095A sau 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 sau c.1149C>G sau c.1149C>A	c.T1147C sau c.C1149G sau 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

Tabelul 3: Mutații non-sensibile la Galafold (migalastat)

Modificarea unei nucleotide	Modificarea unei nucleotide	Modificarea secvenței proteice
c.1193A>C	c.A1193C	E398A
c.1196G>A sau c.1197G>A	c.G1196A sau c.G1197A	W399X
c.1196G>C	c.G1196C	W399S
c.1202C>G sau c.1202C>A	c.C1202G sau 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.?_?	NECUNOSCUȚĂ (del Exon1_2?)
c.18delA	c.18delA	p.P6fs*114
c.26delA	c.26delA	p.H9Lfs*111
c.32delG	c.32delG	p.G11Afs*109
c.33delC	c.33delC	p.G11fs*109
c.34_42del	c.34_42del	p.C12_L14del
c.34_57del	c.34_57del	p.C12_L19del
c.35_47del	c.35_47del	p.C12Ffs*104
c.42_48delTGCGCTT	c.42_48delTGCGCTT	p.L14Sfs*12
c.58_72del	c.58_72del	p.A20_W24del
c.58_83del	c.58_83del	p.A20_G28delfs*2
c.85dupG	c.85dupG	p.A29Gfs*1
c.89delG	c.89delG	p.R30Kfs*89
c.123delC	c.123delC	p.T41fs*79
c.123_126dupCATG	c.123_126dupCATG	p.G43Hfs*13
c.124_125del	c.124_125del	p.M42Gfs*12
c.125_137del	c.125_137del	p.M42Tfs*74
c.147_148insCCC	c.147_148insCCC	p.49insP
c.147_148insCGC	c.147_148insCGC	p.R49ins
c.154delT	c.154delT	p.C52Afs*68
c.157_160delAACC	c.157_160delAACC	p.C52fs*67
c.162delT	c.162delT	p.L54fs*66
c.172delG	c.172delG	p.E58Kfs*61
c.181_182dupA	c.181_182dupA	p.D61Efs*5
c.184delT	c.184delT	p.S62Pfs*58
c.186delC	c.186delC	p.S62fs*58
g.2594_10904dup	c.195-2500_999+197dup	NECUNOSCUȚĂ

Tabelul 3: Mutații non-sensibile la Galafold (migalastat)

Modificarea unei nucleotide	Modificarea unei nucleotide	Modificarea secvenței proteice
g.3422_6041delinsCG	c.194+2049_369+773del2620insCG	NECUNOSCUȚĂ
g.??_?del	c.195-?-?_547+?del	NECUNOSCUȚĂ (del Exon2_3?)
g.??_?dup	c.??_?dup	NECUNOSCUȚĂ (Exon2_4dup?)
g.2934_6378del	c.194+1561_370-891del	NECUNOSCUȚĂ (E66_Y123del; del Exon2?)
g.3396_6012del	c.194+2023_370-1257del	NECUNOSCUȚĂ (E66_Y123del; del Exon2?)
g.3260_6410del	c.194+1887_370-859del	NECUNOSCUȚĂ (E66_Y123del; del Exon2?)
g.2979_6442del	c.194+1606_369+1174del	NECUNOSCUȚĂ (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	NECUNOSCUȚĂ
g.5106_5919delins231	c.207_369+651del814ins231	NECUNOSCUȚĂ (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	NECUNOSCUȚĂ (del Exon3 și 4?)
g.6009_9741del	c.369+741_640-390del	NECUNOSCUȚĂ (del Exon3 și 4?)
g.6547_9783del	c.369+1279_640-348del	NECUNOSCUȚĂ (del Exon3 și 4?)
g.6736_11545del	c.370-533_c.1290+277del	NECUNOSCUȚĂ (del Exon3_7?)
g.7086_7487del	c.370-183_547+41del	NECUNOSCUȚĂ (del Exon3?)
g.>5.5kdel to 3UTR	c.??_?del	NECUNOSCUȚĂ (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

Tabelul 3: Mutații non-sensibile la Galafold (migalastat)

Modificarea unei nucleotide	Modificarea unei nucleotide	Modificarea secvenței proteice
c.452delA	c.452delA	p.Y151Sfs*13
c.457_459del	c.457_459del	p.153delD
c.477delT	c.477delT	p.F159Lfs*5
c.486_498del	c.486_498del	p.W162Cfs*1
c.512delG	c.512delG	p.G171Vfs*19
c.516insGAC	c.516insGAC	p.152insD
c.520delT	c.520delT	p.C174Vfs*17
c.560delT	c.560delT	p.M187Sfs*3
c.568delG	c.568delG	p.A190Pfs*1
c.590delG	c.590delG	p.S197Tfs*42
c.[604T>C; 644A>G]	c.T604C/A644G	p.C202R/N215S
c.606delT	c.606delT	p.C202Wfs*37
c.613_621del	c.613_621del	p.205_207del
c.614delC	c.614delC	p.P205Lfs*34
c.618_619del	c.618_619del	p.L206fs*24
c.621dupT	c.621dupT	p.M208Yfs*24
g.?_?del	c.?_?del	NECUNOSCUȚĂ (del Exon5_7?)
g.[10237_11932del; 11933_12083inv; 12084_12097del]	g.[10237_11932del; 11933_12083inv; 12084_12097del]	NECUNOSCUȚĂ
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	NECUNOSCUȚĂ
c.803_806delTAGT	c.803_806delTAGT	p.L268X
c.807delG	c.807delG	p.V269fs*12

Tabelul 3: Mutații non-sensibile la Galafold (migalastat)

Modificarea unei nucleotide	Modificarea unei nucleotide	Modificarea secvenței proteice
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
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

Tabelul 3: Mutații non-sensibile la Galafold (migalastat)

Modificarea unei nucleotide	Modificarea unei nucleotide	Modificarea secvenței proteice
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.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	NECUNOSCUȚĂ
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	NECUNOSCUȚĂ
IVS1+39delAT	c.194+39delAT	NECUNOSCUȚĂ
IVS1-1G>A	c.195-1G>A	NECUNOSCUȚĂ
IVS1-1G>T	c.195-1G>T	NECUNOSCUȚĂ
IVS1-2A>G	c.195-2A>G	NECUNOSCUȚĂ
IVS1-2A>G; IVS1-49T>C	c.[195-2A>G; 195-49T>C]	NECUNOSCUȚĂ
IVS2+1G>A	c.369+1G>A	NECUNOSCUȚĂ
IVS2+1G>T	c.369+1G>T	NECUNOSCUȚĂ
IVS2+2T>G	c.369+2T>G	NECUNOSCUȚĂ
IVS2-2A>G	c.370-2A>G	NECUNOSCUȚĂ
IVS3+1G>A	c.547+1G>A	NECUNOSCUȚĂ
IVS3+1G>C	c.547+1G>C	NECUNOSCUȚĂ

Tabelul 3: Mutații non-sensibile la Galafold (migalastat)

Modificarea unei nucleotide	Modificarea unei nucleotide	Modificarea secvenței proteice
IVS3-162A>T	c.548-162A>T	NECUNOSCUȚĂ
IVS3-2A>G	c.548-2A>G	NECUNOSCUȚĂ
IVS3-1G>A	c.548-1G>A	NECUNOSCUȚĂ
IVS3-1G>C	c.548-1G>C	NECUNOSCUȚĂ
IVS3-1G>T	c.548-1G>T	NECUNOSCUȚĂ
IVS4+1G>A	c.639+1G>A	NECUNOSCUȚĂ
IVS4+1G>C	c.639+1G>C	NECUNOSCUȚĂ
IVS4+4A>T	c.639+4A>T	NECUNOSCUȚĂ
IVS4+861C>T	c.639+861C>T	NECUNOSCUȚĂ
IVS4+919G>A	c.639+919G>A	NECUNOSCUȚĂ
IVS4-859C>T	c.640-859C>T	NECUNOSCUȚĂ
IVS4-11T>A	c.640-11T>A	NECUNOSCUȚĂ
IVS4-3C>G	c.640-3C>G	NECUNOSCUȚĂ
IVS4-2A>T	c.640-2A>T	NECUNOSCUȚĂ
IVS4-1G>A	c.640-1G>A	NECUNOSCUȚĂ
IVS4-1G>T	c.640-1G>T	NECUNOSCUȚĂ
IVS5+2T>C	c.801+2T>C	NECUNOSCUȚĂ
IVS5+3A>G	c.801+3A>G	NECUNOSCUȚĂ
IVS5+3A>T	c.801+3A>T	NECUNOSCUȚĂ
IVS5+4A>G	c.801+4A>G	NECUNOSCUȚĂ
IVS5-2A>G	c.802-2A>G	NECUNOSCUȚĂ
IVS6+1G>T	c.999+1G>T	NECUNOSCUȚĂ
IVS6+2T>C	c.999+2T>C	NECUNOSCUȚĂ
IVS6-2A>G	c.1000-2A>G	NECUNOSCUȚĂ
IVS6-2A>T	c.1000-2A>T	NECUNOSCUȚĂ
IVS6-1G>A	c.1000-1G>A	NECUNOSCUȚĂ
IVS6-1G>C	c.1000-1G>C	NECUNOSCUȚĂ
IVS6-10G>A; IVS6-22C>T	c.[1000-10G>A; 1000-22C>T]	NECUNOSCUȚĂ

NP GAL 0719

Nu au fost testate toate mutațiile.

Efecte farmacodinamice

Tratamentul cu Galafold în studiile farmacodinamice de fază 2 a dus, în general, la creșteri endogene ale activității α -Gal A în leucocite, precum și la nivel cutanat și renal la majoritatea pacienților. La pacienții cu mutații sensibile, nivelurile GL-3 au avut tendința să scadă în urină și în capilarele interstițiale renale.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea și siguranța clinică a Galafold au fost evaluate în două studii pivot de fază 3 și două studii de extensie deschisă (open label extension, OLE). Toți pacienții au primit doza recomandată de 123 mg Galafold o dată la două zile.

Primul studiu de fază 3 (ATTRACT) a fost un studiu randomizat, deschis, controlat cu un comparator activ, care a evaluat eficacitatea și siguranța Galafold în comparație cu terapia de substituție enzimatică (TSE) (agalzidază beta, agalzidază alfa) la 52 de pacienți cu boala Fabry, bărbați și femei, cărora li se administrase TSE anterior admiterii în studiu și care aveau mutații sensibile (studiu cu tratament anterior cu TSE). Studiul a fost structurat pe două perioade. În prima perioadă (cu durata de

18 luni), pacienții cu tratament anterior cu TSE au fost randomizați pentru trecerea de la TSE la Galafold sau pentru continuarea TSE. Cea de a doua perioadă a constituit o fază de extensie deschisă cu durată de 12 luni, opțională, în cadrul căreia tuturor subiecților li s-a administrat Galafold.

Al doilea studiu de fază 3 (FACETS) a fost un studiu randomizat, dublu orb, cu durată de 6 luni, controlat cu placebo (până în luna a șasea), cu o perioadă deschisă cu durată de 18 luni pentru evaluarea eficacității și a siguranței Galafold la 50 de pacienți cu boala Fabry, bărbați și femei, netratați anterior cu TSE, sau care urmaseră anterior TSE și o întrerupseseră de cel puțin 6 luni și care aveau mutații sensibile (studiu fără tratament anterior cu TSE).

Primul studiu OLE (AT1001-042) a inclus pacienți din studii de fază 2 și fază 3 și este finalizat. Măsura medie a expunerii dozei comercializate de Galafold 123 mg o dată la două zile la pacienții care au finalizat studiul AT1001-041 a fost de 3,57 ($\pm 1,23$) ani ($n=85$). Expunerea maximă a fost de 5,6 ani.

Cel de-al doilea studiu OLE (AT1001-042) a inclus pacienți transferați din studiul OLE AT1001-041 și direct din studiul de fază 3 ATTRACT și este în curs de desfășurare.

Funcția renală

În studiul cu tratament anterior cu TSE, funcția renală a rămas stabilă pe parcursul celor 18 luni de tratament cu Galafold. Modificarea anuală medie a $\text{RFGe}_{\text{CKD-EPI}}$ a fost de $-0,40 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (Î 95%: $-2,272, 1,478$; $n=34$) în grupul tratat cu Galafold, comparativ cu $-1,03 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (Î 95%: $-3,636, 1,575$; $n=18$) în grupul TSE. Modificarea anuală medie a $\text{RFGe}_{\text{CKD-EPI}}$ de la momentul inițial, la pacienții tratați timp de 30 luni cu Galafold, a fost de $-1,72 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (Î 95%: $-2,653, -0,782$; $n=31$).

În studiul fără tratament anterior cu TSE și în faza de extensie deschisă, funcția renală a rămas stabilă pe parcursul a până la 5 ani de tratament cu Galafold. După o perioadă medie de 3,4 ani de tratament, modificarea anuală medie a $\text{RFGe}_{\text{CKD-EPI}}$ a fost de $-0,74 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (Î 95%: $-1,89, 0,40$; $n=41$). Nu au fost observate diferențe semnificative din punct de vedere clinic în cursul perioadei inițiale de 6 luni controlate cu placebo.

Indexul masei ventriculului stâng (IMVS)

După 18 luni de tratament cu Galafold, în studiul cu tratament anterior cu TSE s-a observat o scădere semnificativă din punct de vedere statistic a IMVS ($p < 0,05$). Valorile de la momentul inițial au fost de $95,3 \text{ g/m}^2$ pentru grupul de tratament cu Galafold și de $92,9 \text{ g/m}^2$ pentru grupul de tratament cu TSE, iar modificarea medie în Luna 18 față de momentul inițial a IMVS a fost de $-6,6$ (Î 95%: $-11,0, -2,1$; $n=31$) pentru grupul de tratament cu Galafold și de $-2,0$ (Î 95%: $11,0, 7,0$; $n=13$) pentru grupul de tratament cu TSE. Modificarea IMVS (g/m^2) de la momentul inițial până în luna 18 la pacienții cu hipertrofie ventriculară stângă (femei cu IMVS inițial $> 95 \text{ g/m}^2$ și bărbați cu IMVS inițial $> 115 \text{ g/m}^2$) a fost de $-8,4$ (Î 95%: $-15,7, 2,6$; $n=13$) pentru migalostat și de $4,5$ (Î 95%: $-10,7, 18,4$; $n=5$) pentru TSE. După 30 luni de tratament cu Galafold, modificarea medie a IMVS față de momentul inițial a fost de $-3,8$ (Î 95%: $-8,9, 1,3$; $n=28$) și modificarea medie a IMVS față de momentul inițial la pacienții cu hipertrofie ventriculară stângă la momentul inițial a fost de $-10,0$ (Î 95%: $-16,6, -3,3$; $n=10$).

În studiul fără tratament anterior cu TSE, tratamentul cu Galafold a avut drept rezultat o scădere semnificativă din punct de vedere statistic a IMVS ($p < 0,05$); modificarea medie a IMVS de la momentul inițial până în lunile 18-24 a fost de $-7,7$ (Î 95%: $-15,4, -0,01$; $n=27$). După studiul de urmărire din faza de extensie deschisă, modificarea medie a IMVS de la momentul inițial până în luna 30 a fost de $-8,3$ (Î 95%: $-17,1, 0,4$; $n=25$), iar până în luna 48 a fost de $-9,1$ (Î 95%: $-20,3, 2,0$; $n=18$). Modificarea medie a IMVS de la momentul inițial până în lunile 18-24 la pacienții cu hipertrofie ventriculară stângă la momentul inițial (femei cu IMVS inițial $> 95 \text{ g/m}^2$ sau bărbați cu IMVS inițial $> 115 \text{ g/m}^2$) a fost de $-18,6$ (Î 95%: $-38,2, 1,0$; $n=8$). După studiul de urmărire din faza de extensie deschisă, modificarea medie a IMVS de la momentul inițial până în luna 36 a fost de $-30,0$ (Î 95%: $-57,9, -2,2$; $n=4$), iar la luna 48 a fost de $-33,1$ (Î: $-60,9, -5,4$; $n=4$). Nu au fost observate diferențe ale IMVS semnificative din punct de vedere clinic în cursul perioadei inițiale de 6 luni controlate cu placebo.

Substraturi asociate bolii

În studiul cu tratament anterior TSE, nivelurile plasmaticice ale lyso-Gb₃ au crescut ușor, dar au rămas scăzute la pacienții cu mutații sensibile tratați cu Galafold pe durata de 30 de luni a studiului.

Concentrațiile plasmaticice de lyso-Gb₃ au rămas, de asemenea, scăzute la pacienții care au urmat tratamentul cu TSE timp de până la 18 luni.

În studiul fără tratament anterior cu TSE, tratamentul cu Galafold a dus la scăderi semnificative din punct de vedere statistic ale concentrațiilor plasmaticice de lyso-Gb₃ și ale incluziunilor GL-3 în capilarele interstițiale renale la pacienții cu mutații sensibile. În luna 6, pacienții randomizați pentru tratamentul cu Galafold în faza 1 au demonstrat o reducere semnificativ mai mare din punct de vedere statistic (\pm ESM) a depunerii medii de GL-3 în capilarele interstițiale ($-0,25 \pm 0,10$; -39%) comparativ cu placebo ($+0,07 \pm 0,13$; $+14\%$) ($p=0,008$). În luna 12, pacienții randomizați pentru tratamentul cu placebo în faza 1 și trecuți la tratamentul cu Galafold în luna 6 (faza 2) au demonstrat de asemenea scăderi semnificative din punct de vedere statistic ale incluziunilor GL-3 în capilarele interstițiale ($-0,33 \pm 0,15$; -58%) ($p=0,014$). Pe parcursul celor 12 luni de tratament cu Galafold au fost observate reduceri calitative ale concentrațiilor GL-3 în mai multe tipuri de celule renale: podocite, celule mezangiale și, respectiv, celule endoteliale glomerulare.

Criterii clinice compuse

În studiul cu tratament anterior TSE, o analiză a criteriilor clinice compuse, constând din evenimente renale, cardiace și cerebrovasculare sau deces, a evidențiat o frecvență a evenimentelor observate în grupul de tratament cu Galafold de 29%, comparativ cu 44% în grupul TSE, pe o durată de 18 luni. Frecvența evenimentelor la pacienții tratați cu Galafold timp de 30 de luni (32%) a fost similară cu cea observată în cadrul perioadei de 18 luni.

Rezultate raportate pe pacient - scala de evaluare a simptomelor gastrointestinale

În studiul fără tratament anterior TSE, analizele scalei de evaluare a simptomelor gastrointestinale au demonstrat că tratamentul cu Galafold a fost asociat cu ameliorări semnificative din punct de vedere statistic ($p<0,05$) comparativ cu placebo, de la momentul inițial la luna 6, în ceea ce privește diareea, precum și cu ameliorări în ceea ce privește refluxul la pacienții care prezentau simptome la momentul inițial. În cursul fazei de extensie deschisă s-au observat ameliorări semnificative din punct de vedere statistic ($p<0,05$) față de momentul inițial în ceea ce privește diareea și indigestia, inclusiv o tendință de ameliorare a constipației.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de a depune rezultatele studiilor efectuate cu Galafold la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți tratați pentru boala Fabry (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Biodisponibilitatea absolută (ASC) pentru o doză unică de 150 mg clorhidrat de migalastat administrată pe cale orală sau pentru o perfuzie intravenoasă unică de 150 mg administrată în decurs de 2 ore a fost de aproximativ 75%. După administrarea unei doze unice de 150 mg soluție clorhidrat de migalastat pe cale orală, timpul de atingere a concentrației plasmaticice maxime a fost de aproximativ 3 ore. Expunerea plasmatică la migalastat ($ASC_{0-\infty}$) și C_{max} au demonstrat o creștere proporțională cu doza orală de clorhidrat de migalastat de la 50 mg la 1 250 mg.

Migalastatul, administrat în timpul unei mese bogate în grăsimi sau cu 1 oră înainte de o masă bogată în grăsimi sau de o masă ușoară sau la 1 oră după o masă ușoară, a determinat reduceri semnificative, de 37% până la 42%, ale expunerii totale medii la migalastat ($ASC_{0-\infty}$) și scăderi de 15% până la 40%

ale expunerii medii de vârf la migalastat (C_{max}) comparativ cu administrarea pe nemâncate. Vezi pct. 4.2.

Distribuție

La voluntarii sănătoși, volumul distribuției (V_z/F) de migalastat după administrarea dozelor unice crescătoare pe cale orală (25-675 mg clorhidrat de migalastat) s-a încadrat în intervalul 77-133 l, ceea ce indică faptul că acesta se distribuie bine în țesuturi și la un volum mai mare decât volumul total de apă din organism (42 de litri). Nu s-a detectat nicio legare a proteinelor plasmatică în urma administrării clorhidratului de migalastat [^{14}C] la concentrații cuprinse între 1 și 100 μM .

Metabolizare

Datele *in vivo* indică faptul că migalastatul este un substrat pentru UGT, fiind o cale de eliminare minoră. Migalastatul nu este un substrat pentru glicoproteina-P (P-gP) *in vitro* și se consideră a fi puțin probabil ca migalastatul să fie implicat în interacțiuni medicamentoase cu citocromul P450s. Un studiu farmacocinetic cu 150 mg clorhidrat de migalastat [^{14}C] administrat unor voluntari sănătoși, de sex masculin, a evidențiat că 99% din doza marcată radioactiv recuperată din plasmă a constat din migalastat nemodificat (77%) și din trei metaboliți O-glucuronoconjugați dehidrogenați, de la M1 la M3 (13%). Aproximativ 9% din radioactivitatea totală nu a fost atribuită.

Eliminare

Un studiu farmacocinetic cu 150 mg clorhidrat de migalastat [^{14}C] administrat unor voluntari sănătoși de sex masculin a evidențiat că aproximativ 77% din doza marcată radioactiv s-a recuperat în urină, dintre care 55% s-a eliminat sub formă de migalastat nemodificat și 4% sub formă de metaboliți combinați M1, M2 și M3. Aproximativ 5% din radioactivitatea totală a probei a constat din componenți neatribuiți. Aproximativ 20% din doza totală marcată radioactiv s-a eliminat în fecale, migalastatul nemodificat fiind singurul component măsurat.

Nu au fost evidențiate tendințe pentru clearance, CL/F, în urma creșterii dozelor unice orale (25-675 mg clorhidrat de migalastat). La doza de 150 mg, CL/F a fost de aproximativ 11-14 l/oră. În urma administrării aceluiași doze, timpul mediu de înjumătățire prin eliminare ($t_{1/2}$) s-a încadrat între aproximativ 3 și 5 ore.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți cu insuficiență renală

Galafold nu a fost studiat la pacienți cu boală Fabry prezentând un RFG mai mic de 30 ml/min/1,73 m². Într-un studiu cu Galafold administrat în doză unică la subiecți care nu aveau boala Fabry, dar care prezentau diferite grade de insuficiență renală, expunerile au fost de 4,3 ori mai mari la subiecții cu insuficiență renală severă (RFG < 30 ml/min/1,73 m²).

Pacienți cu insuficiență hepatică

Nu s-au efectuat studii pe subiecți cu insuficiență hepatică. Având în vedere metabolizarea și căile de eliminare, nu se preconizează ca farmacocinetica migalastatului să poată fi afectată de o funcție hepatică scăzută.

Vârstnici (> 65 ani)

Studiile clinice cu Galafold au inclus un număr mic de pacienți cu vârsta de 65 de ani și peste. Efectul vârstei a fost evaluat în cadrul unei analize farmacocinetice populaționale privind clearance-ul plasmatic al migalastatului la populația care nu a urmat tratament anterior TSE. Diferența de clearance între pacienții cu boala Fabry cu vârsta ≥ 65 de ani și cei cu vârsta < 65 de ani a fost de 20%, ceea ce nu a fost considerat ca fiind semnificativ din punct de vedere clinic.

Sex

Caracteristicile farmacocinetice ale migalastatului nu au fost semnificativ diferite între femei și bărbați, nici la voluntarii sănătoși, nici la pacienții cu boala Fabry.

5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile non-clinice nu sugerează niciun pericol specific pentru om pe baza studiilor realizate cu doze unice și cu doze repetate, cu excepția infertilității tranzitorii și complet reversibile observate la masculii de șobolan în asociere cu tratamentul cu migalastat. Infertilitatea asociată cu tratamentul cu migalastat a fost raportată la expuneri relevante din punct de vedere clinic. Reversibilitatea completă a fost observată după 4 săptămâni de la întreruperea administrării dozei. Rezultate similare au fost observate preclinic și în urma tratamentului cu alte iminozaharuri. În studiul privind toxicitatea embrio-fetală la iepuri s-au observat evenimente care au inclus decesul embrio-fetal, scăderea greutateii fetale medii, osificare întârziată și o ușoară creștere a incidenței anomaliilor scheletice minore, doar la doze asociate cu toxicitatea maternă.

Într-un studiu de carcinogenicitate la șobolani, cu durata de 104 săptămâni, s-a constatat o creștere a incidenței adenoamelor insulare pancreatice la masculi, la o doză de 19 ori mai mare decât nivelul expunerii (ASC) la doza eficientă din punct de vedere clinic. Este vorba despre o tumoră spontană frecventă la masculii de șobolan hrăniți *ad libitum*. În lipsa unor constatări similare la femele, în bateria de teste de genotoxicitate sau în studiul de carcinogenicitate cu șoareci Tg.rasH2, și în lipsa leziunilor pancreatice preneoplazice la rozătoare sau la maimuțe, nu se consideră că această observație referitoare la masculii de șobolan are legătură cu tratamentul și nu se cunoaște relevanța sa pentru om.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul capsulei

Amidon pregelatinizat (porumb)
Stearat de magneziu

Învelișul capsulei

Gelatină
Dioxid de titan (E171)
Indigotină (E132)

Cerneală pentru inscripționare

Șelac
Oxid negru de fier
Hidroxid de potasiu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

4 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale pentru păstrare. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blister din PVC / PCTFE / PVC/aluminiu.
Mărime a ambalajului de 14 capsule.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Amicus Therapeutics UK Ltd
Phoenix House,
Oxford Road,
Tatling End,
Gerrards Cross,
Buckinghamshire
SL9 7AP
Regatul Unit
tel.: +44 1753 888 567
fax.: +44 1753 437 192
e-mail: info@amicusrx.co.uk

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/15/1082/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

26 mai 2016

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

ZZ luna AAAA

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului (fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Portadown, Craigavon
BT63 5UA
Regatul Unit

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și în orice actualizări ulterioare ale acesteia publicate pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață trebuie să depună primul raport periodic actualizat privind siguranța pentru acest medicament în decurs de 6 luni de la autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și în orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Galafold 123 mg capsule
migalastat

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține clorhidrat de migalastat, echivalentul a 123 mg migalastat

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

14 capsule

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A nu se consuma alimente cu cel puțin 2 ore înainte și 2 ore după ce luați medicamentul, pentru a exista o perioadă minimă de 4 ore de repaus alimentar. A se lua la aceeași oră în fiecare zi.

Înghițiți capsula întregă. Nu tăiați, nu sfărâmați și nu mestecați capsula.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

Luați capsula de Galafold o dată la două zile și înlăturați cercul perforat de pe manșonul blisterului în zilele în care nu luați Galafold.

Instrucțiuni pentru deschidere

1. APĂSAȚI și țineți apăsată clapeta din stânga
2. TRAGEȚI cardul din dreapta
3. ÎMPINGEȚI capsula prin folie
4. ÎMPINGEȚI cardul la loc în suport

Pentru a accesa prospectul, scanați codul de mai jos.

Cod QR ce urmează a fi introdus + www.galafoldsmpc.co.uk

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI LA ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și la îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/15/1082/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

galafold 123 mg capsule

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL
INTERMEDIAR**

MANȘON BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Galafold 123 mg capsule
migalastat

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Amicus Therapeutics UK, Ltd

3. DATA DE EXPIRARE

EXP:

4. SERIA DE FABRICAȚIE

LOT:

5. ALTE INFORMAȚII

Pentru instrucțiuni suplimentare, vezi prospectul.

Înlăturați cercurile perforate în zilele în care nu luați Galafold.

Galafold trebuie luat o dată la două zile.

Data începerii:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL
INTERMEDIAR**

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

3. DATA DE EXPIRARE

4. SERIA DE FABRICAȚIE

LOT:

5. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Galafold 123 mg capsule

Migalastat

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă a unor noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acest lucru este valabil pentru orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Galafold și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Galafold
3. Cum să luați Galafold
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Galafold
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Galafold și pentru ce se utilizează

Galafold conține substanța activă migalastat.

Acest medicament se utilizează pentru tratamentul de lungă durată al bolii Fabry la adulți și adolescenți în vârstă de cel puțin 16 ani care prezintă anumite mutații (modificări) genetice.

Boala Fabry este cauzată de lipsa unei enzime, numită alfa-galactozidază A (α -Gal A), sau de un defect al acesteia. În funcție de tipul mutației (modificării) în gena care produce α -Gal A, enzima nu acționează corespunzător sau lipsește cu desăvârșire. Defectul cauzat de această enzimă duce la depozite anormale ale unei substanțe grase, cunoscute sub numele de globotriaozilceramidă (GL-3), în rinichi, inimă și în alte organe, ceea ce determină simptomele bolii Fabry.

Acest medicament acționează prin stabilizarea enzimei pe care organismul dumneavoastră o produce în mod natural, astfel încât aceasta să poată acționa mai bine pentru a reduce cantitatea de GL-3 care s-a acumulat în celulele și țesuturile dumneavoastră.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Galafold

Nu luați Galafold:

- dacă sunteți alergic la migalastat sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerare la pct. 6)

Atenționări și precauții

Înainte să luați Galafold adresați-vă medicului dumneavoastră dacă vă aflați sub terapie de substituție enzimatică.

Nu trebuie să luați Galafold dacă vi se administrează și terapie de substituție enzimatică.

Pe perioada în care luați Galafold, medicul dumneavoastră va monitoriza o dată la 6 luni afecțiunea pe care o aveți, precum și dacă medicamentul are efect. În cazul în care afecțiunea se agravează, este posibil ca medicul dumneavoastră să facă o evaluare suplimentară sau să întrerupă tratamentul cu Galafold.

Copii și adolescenți

Acest medicament nu a fost studiat la copii și adolescenți cu vârsta sub 16 ani; prin urmare, siguranța și eficacitatea la această grupă de vârstă nu au fost stabilite.

Galafold împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă luați, ați luat recent sau este posibil să luați orice alte medicamente care ar putea crește sau ar putea reduce cantitatea de Galafold din organism.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Sarcina

Experiența privind utilizarea acestui medicament la femeile gravide este foarte limitată. Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, nu luați acest medicament înainte de a discuta cu medicul dumneavoastră, cu farmacistul sau cu asistenta medicală. În timp ce luați Galafold trebuie să folosiți o metodă contraceptivă eficientă.

Alăptarea

Dacă alăptați, nu luați acest medicament înainte de a discuta cu medicul dumneavoastră, cu farmacistul sau cu asistenta medicală. Nu se știe încă dacă acest medicament trece în laptele uman. Medicul dumneavoastră va hotărî dacă trebuie să opriți alăptarea sau dacă trebuie să întrerupeți temporar administrarea medicamentului.

Fertilitatea la bărbați

Nu se știe încă dacă acest medicament afectează fertilitatea la bărbați. Nu s-au studiat efectele Galafold asupra fertilității la om.

Fertilitatea la femei

Nu se știe încă dacă acest medicament afectează fertilitatea la femei.

Dacă intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale pentru recomandări.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Este puțin probabil ca acest medicament să vă afecteze capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

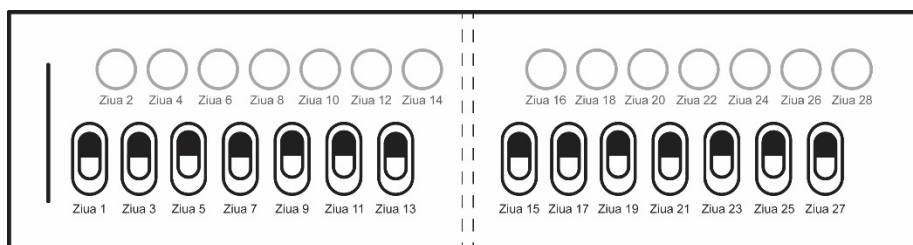
3. Cum să luați Galafold

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală. Discutați cu medicul dumneavoastră, cu farmacistul sau cu asistenta medicală dacă nu sunteți sigur.

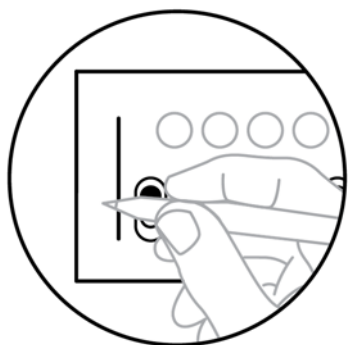
Luați câte o capsulă o dată la două zile, la aceeași oră. Nu luați Galafold în două zile consecutive.

Nu consumați alimente cu cel puțin 2 ore înainte și 2 ore după ce luați medicamentul. Această perioadă de repaus alimentar de minim 4 ore în jurul administrării medicamentului este necesară pentru a permite ca medicamentul să se absoarbă complet. În această perioadă se pot consuma lichide clare, inclusiv băuturi carbogazoase.

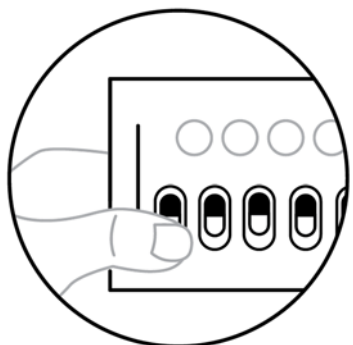
Înghițiți capsula întregă. Nu tăiați, nu sfărâmați și nu mestecați capsula.



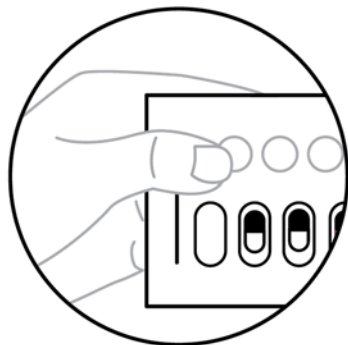
Un blister cu Galafold = 14 capsule = tratamentul pentru 28 de zile



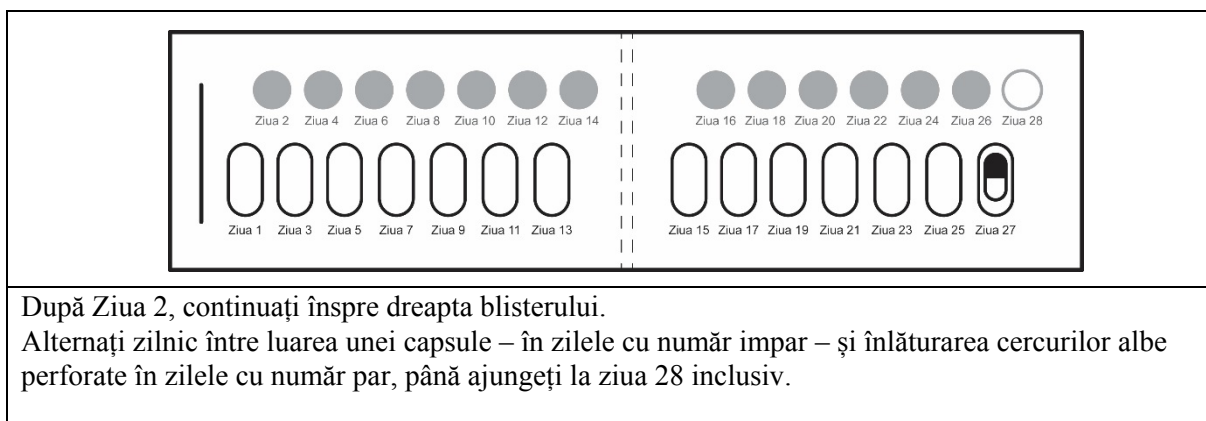
În prima zi în care luați medicamentul dintr-un blister nou, treceți data pe blister.



După aceea, scoateți capsula aflată în extremitatea stângă și marcată Ziua 1.



În ziua următoare, înlăturați cercul alb perforat marcat Ziua 2. Aceasta vă va ajuta să vă amintiți în ce zi nu ați luat medicamentul. Trebuie să luați Galafold doar o dată la două zile.



Dacă luați mai mult Galafold decât trebuie

Dacă luați mai multe capsule decât trebuie, va trebui să întrerupeți administrarea medicamentului și să vă adresați medicului dumneavoastră. Este posibil să vă doară capul și să vă simțiți amețit.

Dacă uitați să luați Galafold

Dacă uitați să vă luați capsula la ora obișnuită, dar vă amintiți mai târziu, puteți lua capsula numai dacă vă aflați în intervalul de 12 ore de la ora obișnuită de administrare. Dacă au trecut mai mult de 12 ore, trebuie să reluați administrarea Galafold în următoarea zi și la următoarea oră de administrare planificată, conform schemei de administrare o dată la două zile. Nu luați două capsule pentru a compensa doza uitată.

Dacă încetați să luați Galafold

Nu întrerupeți tratamentul cu acest medicament fără să discutați cu medicul dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Foarte frecvente: pot afecta mai mult de 1 persoană din 10

- Dureri de cap

Frecvente: pot afecta până la 1 persoană din 10

- | | | |
|---|---|------------------------------------|
| • Palpitații (senzație de galop al inimii) | • Concentrații crescute ale creatinfosfokinazei la analizele de sânge | • Depresie |
| • Senzație de rotire (vertij) | • Creștere în greutate | • Proteine în urină (proteinurie) |
| • Diaree | • Spasme musculare | • Scurtare a respirației (dispnee) |
| • Senzație de rău (greață) | • Dureri musculare (mialgie) | • Sângerări nazale (epistaxis) |
| • Dureri de stomac | • Rigiditate și durere a gâtului (torticolis) | • Erupții pe piele |
| • Constipație | • Furnicături în extremități (parestezie) | • Mâncărime persistentă (prurit) |
| • Gură uscată | • Amețeli | • Durere |
| • Necesitate bruscă de a elimina materii fecale | • Simț sau senzație tactilă redusă (hipoestezie) | |
| • Indigestie (dispepsie) | | |
| • Oboseală | | |

Raportarea reacții adverse

Dacă aveți orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acest lucru este valabil în cazul oricăror posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacții adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacții adverse puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Galafold

Nu lăsați acest medicament la vederea și la îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe blister după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de temperatură pentru păstrare. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Galafold

- Substanța activă este migalastat. Fiecare capsulă conține clorhidrat de migalastat, echivalentul a 123 mg migalastat
- Celelalte componente sunt:
Conținutul capsulei: Amidon de porumb pregelatinizat și stearat de magneziu
Capsula: Gelatină, dioxid de titan și indigotină
Cerneală pentru inscripționare: Șelac, oxid negru de fier și hidroxid de potasiu

Cum arată Galafold și conținutul ambalajului

Capsule opace, de culoare albastră și albă, marcate cu „A1001” cu cerneală de culoare neagră, care conțin o pulbere albă spre maro deschis.

Galafold este disponibil într-un ambalaj blister care conține 14 capsule.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Amicus Therapeutics UK Ltd
Phoenix House,
Oxford Road,
Tatling End,
Gerrards Cross,
Buckinghamshire
SL9 7AP
Regatul Unit
tel.: +44 1753 888 567
fax.: +44 1753 437 192
e-mail: info@amicusrx.co.uk

Fabricantul

Almac Pharma Services Limited
Seago Industrial Estate
Portadown, Craigavon
BT63 5UA
Regatul Unit

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață (dacă nu puteți contacta reprezentanța dumneavoastră Amicus la telefon, vă rugăm să îi contactați la adresa de e-mail menționată mai jos):

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

Magyarország

Amicus Therapeutics, UK Ltd
Tel.: 0680021202

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

Franța

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

Acest prospect a fost revizuit în**Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>. Există, de asemenea, linkuri către alte site-uri despre boli rare și tratamente.