

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Galafold 123 mg trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena kapsula vsebuje migalastatijev klorid v količini, ki ustreza 123 mg migalastata. Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Trda kapsula.

Trda kapsula velikosti 2 (6,4 x 18,0 mm) z neprozornim modrim pokrovčkom in neprozornim belim telesom s črno oznako „A1001“, ki vsebuje bel do bledo rjav prašek.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Galafold je indicirano za dolgoročno zdravljenje odraslih in mladostnikov, starih 16 let ali več, s potrjeno diagnozo Fabryjeve bolezni (pomanjkanje α -galaktozidaze A) in odzivno mutacijo (glejte preglednice v poglavju 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Galafold lahko uvede in nadzoruje le zdravnik specialist z izkušnjami z diagnosticiranjem in zdravljenjem Fabryjeve bolezni. Zdravilo Galafold ni namenjeno uporabi ob sočasnem encimskem nadomestnem zdravljenju (glejte poglavje 4.4).

Odmerjanje

Priporočeni režim odmerjanja pri odraslih in mladostnikih, starih 16 let ali več, je 123 mg migalastata (1 kapsula) vsak drugi dan ob istem času.

Izpuščeni odmerek

Zdravilo Galafold se ne sme vzeti 2 dneva zapored. Če bolnik v celoti izpusti odmerek za posamezen dan, naj vzame zamujeni odmerek zdravila Galafold le, če ni preteklo več kot 12 ur od običajnega časa, ko bi moral vzeti odmerek. Če je preteklo več kot 12 ur, naj bolnik nadaljuje z jemanjem zdravila Galafold ob naslednjem načrtovanem dnevu in uri za odmerek, skladno z urnikom odmerjanja vsak drugi dan.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Galafold pri otrocih, starih od 0 do 15 let, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Posebne skupine bolnikov

Starejša populacija

Prilagajanje odmerka glede na starost ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Okvara ledvic

Uporaba zdravila Galafold ni priporočljiva pri bolnikih s Fabryjevo boleznijo, pri katerih je ocenjena stopnja glomerulne filtracije (GFR) manjša kot 30 ml/min/1,73 m² (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Pri bolnikih z okvaro jeter prilagoditev odmerka zdravila Galafold ni potrebna (glejte razdelek 5.2).

Način uporabe

Za peroralno uporabo. Pri jemanju s hrano se izpostavljenost zdravilu Galafold zmanjša za približno 40 %, zato bolnik ne sme uživati hrane vsaj 2 uri pred jemanjem in 2 uri po jemanju zdravila Galafold, tako da skupno vsaj 4 ure ne uživa nobene hrane. V tem obdobju lahko bolnik uživa bistre tekočine, vključno z gaziranimi pijačami. Zdravilo Galafold je treba jemati vsak drugi dan ob istem času, da se zagotovi optimalna korist za bolnika.

Kapsule je treba pogoltniti cele. Kapsul se ne sme razrezati, zdrobiti ali žvečiti.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pri bolnikih, ki so začeli ali prešli na zdravljenje z zdravilom Galafold, se priporoča periodično spremljanje ledvične funkcije, ehokardiografskih parametrov in biokemičnih markerjev (vsakih 6 mesecev). V primeru izrazitega kliničnega poslabšanja je treba razmisliti o nadaljnji klinični oceni ali prenehanju zdravljenja z zdravilom Galafold.

Zdravilo Galafold ni indicirano za uporabo pri bolnikih z neodzivnimi mutacijami (glejte razdelek 5.1).

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Galafold, zmanjšanje proteinurije ni bilo ugotovljeno.

Uporaba zdravila Galafold ni priporočljiva pri bolnikih s hudo ledvično insuficienco, opredeljeno z ocenjeno GFR pod 30 ml/min/1,73 m² (glejte poglavje 5.2).

Omejeni podatki kažejo, da sočasno dajanje odmerka zdravila Galafold in infuzije standardnega encimskega nadomestnega zdravljenja poveča izpostavljenost agalzidazi za približno do 5-krat. Ta študija je pokazala tudi, da agalzidaza nima vpliva na farmakokinetiko migalastata. Zdravilo Galafold ni namenjeno uporabi ob sočasnem encimskem nadomestnem zdravljenju.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Na podlagi podatkov *in vitro* migalastat ni induktor encimov CYP1A2, 2B6 in 3A4. Migalastat tudi ni inhibitor ali substrat encimov CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 in 3A4/5. Migalastat ni substrat humanih izločevalnih prenašalcev MDR1 in BCRP ali inhibitor humanih izločevalnih prenašalcev BCRP, MDR1 in BSEP. Poleg tega migalastat ni substrat humanih privzemnih prenašalcev MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3 in OCT2 ali inhibitor humanih privzemnih prenašalcev OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1 in MATE2-K.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri moških in ženskah

Zdravilo Galafold ni priporočljivo pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije.

Nosečnost

Podatki o uporabi zdravila Galafold pri nosečnicah so omejeni. Pri kuncih je bila razvojna toksičnost ugotovljena le pri maternalno toksičnih odmerkih (glejte poglavje 5.3). Zdravilo Galafold v nosečnosti ni priporočljivo.

Dojenje

Ni znano, ali se zdravilo Galafold izloča v materino mleko. Dokazano pa je izločanje migalastata v mleko doječih podgan. Nevarnosti izpostavitve dojenega otroka migalastatu zato ni mogoče izključiti. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem zdravljenja z zdravilom Galafold, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

Učinki zdravila Galafold na plodnost pri ljudeh niso bili raziskani. Prehodna in v celoti reverzibilna neplodnost pri podganjih samcih se je izrazila pri vseh ocenjevanih odmerkih. Učinek na plodnost je popolnoma prešel po 4 tednih od prenehanja dajanja zdravila. Ugotovitve so bile podobne tudi v predkliničnih študijah po zdravljenju z drugimi iminosladkorji (glejte poglavje 5.3). Pri podganjih samicah migalastat na plodnost ni vplival.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Galafold nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinek je bil glavobol, ki se je pojavil pri približno 10 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Galafold.

Preglednica z neželenimi učinki

Pogostnost je opredeljena kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznan pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči pogostnosti v okviru posameznega organskega sistema.

Preglednica 1: Neželeni učinki zdravila Galafold, o katerih so poročali v kliničnih preskušanjih

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti
Psihiatrične motnje		depresija
Bolezni živčevja	glavobol	parestezije omotica hipestezija
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta		vertoglavica
Srčne bolezni		palpitacije
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		dispneja epistaksa
Bolezni prebavil		driska

		navzea bolečine v trebuhu zaprtje suha usta tiščanje na blato dispepsija
Bolezni kože in podkožja		izpuščaj pruritus
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		mišični krči mialgija tortikolis bolečina v okončinah
Bolezni sečil		proteinurija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		utrujenost bolečina
Preiskave		zvišana raven kreatin fosfokinaze v krvi povečana telesna masa

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila **na nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

V primeru prevelikega odmerka se priporoča splošna medicinska oskrba. Najpogostejša neželena učinka pri odmerkih zdravila Galafold do 1.250 oz. 2.000 mg sta bila glavobol in omotica.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: razna zdravila za bolezni prebavil in presnove, oznaka ATC: A16AX14

Fabryjeva bolezen je napredujoča na kromosom X vezana motnja lizosomskega skladiščenja, ki prizadene moške in ženske. Mutacije gena *GLA*, ki povzročijo Fabryjevo bolezen, se odražajo v pomanjkanju lizosomskega encima α -galaktozidaze A (α -Gal A), potrebnega za presnovo glikosfingolipidnih substratov (npr. GL-3, lyso-Gb₃). Zmanjšana aktivnost α -Gal A je torej povezana z napredujočim kopičenjem substrata v ranljivih organih in tkivih, kar vodi v obolevnost in umrljivost, povezani s Fabryjevo boleznijo.

Mehanizem delovanja

Nekatere mutacije gena *GLA* lahko povzročijo nastanek nenormalno zvutih in nestabilnih mutantnih oblik α -Gal A. Migalastat je farmakološki šaperon, oblikovan za visokoafinitetno selektivno in reverzibilno vezavo na aktivna mesta nekaterih mutantnih oblik α -Gal A, katerih genotipe imenujemo odzivne mutacije. Vezava migalastata stabilizira te mutantne oblike α -Gal A v endoplazemskem

retikulumu in olajša njihovo ustrezno razmeščanje v lizosome. V lizosomih nato disociacija migalastata obnovi aktivnost α -Gal A, kar omogoči katabolizem GL-3 in sorodnih substratov.

Na zdravljenje z zdravilom Galafold odzivne in neodzivne mutacije gena *GLA* so navedene v preglednicah 2 in 3. Mutacije gena *GLA* so izvajalcem zdravstvenih dejavnosti dostopne tudi na spletnem naslovu www.galafoldamenabilitytable.com.

Navedene spremembe nukleotidov predstavljajo možne spremembe zaporedja DNK, kar posledično privede do mutacij aminokislin. Mutacija aminokislin (sprememba proteinskega zaporedja) je najpomembnejša pri določanju odzivnosti. Če je na istem kromosomu (moški in ženske) prisotna dvojna mutacija, je bolnik odziven na zdravljenje, če je dvojna mutacija prisotna v enem vnosu v preglednici 2 (npr. D55V/Q57L). Če je dvojna mutacija prisotna na različnih kromosomih (samo pri ženskah), je bolnica odzivna na zdravljenje, če je v preglednici 2 prisotna katera koli od posameznih mutacij.

Preglednica 2: Preglednica odzivnosti na zdravilo Galafold (migalastat)

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

Preglednica 2: Preglednica odzivnosti na zdravilo Galafold (migalastat)

Sprememba nukleotida	Sprememba nukleotida	Sprememba proteinskega zaporedja
c.126G>A ali c.126G>C ali c.126G>T	c.G126A ali c.G126C ali c.G126T	M42I
c.137A>C	c.A137C	H46P
c.142G>C	c.G142C	E48Q
c.152T>A	c.T152A	M51K
c.153G>A ali c.153G>T ali c.153G>C	c.G153A ali c.G153T ali 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>T	c.A164T	D55V
c.164A>G	c.A164G	D55G
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 ali c.207C>G	c.C207A ali c.C207G	F69L
c.214A>G	c.A214G	M72V
c.216G>A ali c.216G>T ali c.216G>C	c.G216A ali c.G216T ali 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 ali c.261G>T	c.G261C ali c.G261T	E87D
c.265C>T	c.C265T	L89F
c.272T>C	c.T272C	I91T
c.288G>A ali c.288G>T ali c.288G>C	c.G288A ali c.G288T ali c.G288C	M96I
c.289G>C	c.G289C	A97P
c.290C>T	c.C290T	A97V
c.305C>T	c.C305T	S102L
c.311G>T	c.G311T	G104V
c.316C>T	c.C316T	L106F
c.322G>A	c.G322A	A108T
c.326A>G	c.A326G	D109G
c.334C>G	c.C334G	R112G
c.335G>A	c.G335A	R112H

Preglednica 2: Preglednica odzivnosti na zdravilo Galafold (migalastat)

Sprememba nukleotida	Sprememba nukleotida	Sprememba proteinskega zaporedja
c.337T>A	c.T337A	F113I
c.337T>C ali c.339T>A ali c.339T>G	c.T337C ali c.T339A ali 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 ali c.408T>G	c.T408A ali 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 ali c.471G>T	c.G471C ali 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 ali c.525C>A	c.C525G ali c.C525A	D175E
c.539T>G	c.T539G	L180W
c.540G>C	c.G540C	L180F
c.548G>C	c.G548C	G183A
c.548G>A	c.G548A	G183D
c.550T>A	c.T550A	Y184N
c.551A>G	c.A551G	Y184C
c.553A>G	c.A553G	K185E
c.559A>G	c.A559G	M187V
c.559_564dup	c.559_564dup	p.M187_S188dup
c.560T>C	c.T560C	M187T
c.561G>T ali c.561G>A ali c.561G>C	c.G561T ali c.G561A ali c.G561C	M187I

Preglednica 2: Preglednica odzivnosti na zdravilo Galafold (migalastat)

Sprememba nukleotida	Sprememba nukleotida	Sprememba proteinskega zaporedja
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 ali c.609G>T	c.G609C ali 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 ali c.687T>G	c.T687A ali c.T687G	F229L
c.695T>C	c.T695C	I232T
c.713G>A	c.G713A	S238N
c.716T>C	c.T716C	I239T
c.720G>C ali c.720G>T	c.G720C ali 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

Preglednica 2: Preglednica odzivnosti na zdravilo Galafold (migalastat)

Sprememba nukleotida	Sprememba nukleotida	Sprememba proteinskega zaporedja
c.728T>G	c.T728G	L243W
c.729G>C ali c.729G>T	c.G729C ali 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 ali c.747C>A	c.C747G ali 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 ali c.772G>A	c.G772C ali 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 ali c.831G>C	c.G831T ali c.G831C	W277C
c.832A>T	c.A832T	N278Y
c.835C>G	c.C835G	Q279E
c.838C>A	c.C838A	Q280K
c.840A>T ali c.840A>C	c.A840T ali c.A840C	Q280H
c.844A>G	c.A844G	T282A
c.845C>T	c.C845T	T282I
c.850A>G	c.A850G	M284V
c.851T>C	c.T851C	M284T
c.860G>T	c.G860T	W287L
c.862G>C	c.G862C	A288P
c.866T>G	c.T866G	I289S

Preglednica 2: Preglednica odzivnosti na zdravilo Galafold (migalastat)

Sprememba nukleotida	Sprememba nukleotida	Sprememba proteinskega zaporedja
c.868A>C ali c.868A>T	c.A868C ali c.A868T	M290L
c.869T>C	c.T869C	M290T
c.870G>A ali c.870G>C ali c.870G>T	c.G870A ali c.G870C ali 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 ali c.886A>C	c.A886T ali c.A886C	M296L
c.887T>C	c.T887C	M296T
c.888G>A ali c.888G>T ali c.888G>C	c.G888A ali c.G888T ali c.G888C	M296I
c.893A>G	c.A893G	N298S
c.897C>G ali c.897C>A	c.C897G ali 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 ali c.924A>C	c.A924T ali 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 ali c.936G>C	c.G936T ali c.G936C	Q312H
c.937G>T	c.G937T	D313Y
c.[937G>T; 1232G>A]	c.G937T/G1232A	D313Y/G411D
c.938A>G	c.A938G	D313G
c.946G>A	c.G946A	V316I
c.947T>G	c.T947G	V316G
c.950T>C	c.T950C	I317T
c.955A>T	c.A955T	I319F
c.956T>C	c.T956C	I319T
c.959A>T	c.A959T	N320I
c.962A>G	c.A962G	Q321R
c.962A>T	c.A962T	Q321L
c.963G>C ali c.963G>T	c.G963C ali c.G963T	Q321H
c.964G>A	c.G964A	D322N
c.964G>C	c.G964C	D322H
c.966C>A ali c.966C>G	c.C966A ali c.C966G	D322E
c.968C>G	c.C968G	P323R

Preglednica 2: Preglednica odzivnosti na zdravilo Galafold (migalastat)

Sprememba nukleotida	Sprememba nukleotida	Sprememba proteinskega zaporedja
c.973G>A	c.G973A	G325S
c.973G>C	c.G973C	G325R
c.978G>C ali c.978G>T	c.G978C ali 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 ali c.1074G>C	c.G1074T ali c.G1074C	E358D
c.1076T>C	c.T1076C	I359T
c.1078G>A	c.G1078A	G360S
c.1078G>T	c.G1078T	G360C
c.1079G>A	c.G1079A	G360D
c.1082G>A	c.G1082A	G361E
c.1082G>C	c.G1082C	G361A
c.1084C>A	c.C1084A	P362T
c.1085C>T	c.C1085T	P362L
c.1087C>T	c.C1087T	R363C
c.1088G>A	c.G1088A	R363H
c.1102G>A	c.G1102A	A368T
c.1117G>A	c.G1117A	G373S
c.1124G>A	c.G1124A	G375E
c.1153A>G	c.A1153G	T385A
c.1168G>A	c.G1168A	V390M
c.1172A>C	c.A1172C	K391T
c.1184G>A	c.G1184A	G395E
c.1184G>C	c.G1184C	G395A
c.1192G>A	c.G1192A	E398K
c.1202_1203insGACTTC	c.1202_1203insGACTTC	p.T400_S401dup
c.1208T>C	c.T1208C	L403S
c.1225C>G	c.C1225G	P409A
c.1225C>T	c.C1225T	P409S
c.1225C>A	c.C1225A	P409T

Preglednica 2: Preglednica odzivnosti na zdravilo Galafold (migalastat)

Sprememba nukleotida	Sprememba nukleotida	Sprememba proteinskega zaporedja
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

Mutacije, ki na zdravljenje z zdravilom Galafold niso odzivne, so navedene v preglednici 3.

NEZNANO v stolpcu „Sprememba proteinskega zaporedja“ pomeni, da sprememb proteinskega zaporedja, ki jih povzročajo mutacije, ni mogoče zlahka ugotoviti iz sprememb nukleotidov in jih je treba določiti eksperimentalno. V teh primerih vprašaji v oklepajih pomenijo, da spremembe še niso bile eksperimentalno potrjene in zato morda niso pravilne.

Preglednica 3: Mutacije, ki na zdravilo Galafold (migalastat) niso odzivne

Sprememba nukleotida	Sprememba nukleotida	Sprememba proteinskega zaporedja
c.1A>C ali c.1A>T	c.A1C ali 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 ali c.3G>T ali c.3G>C	c.G3A ali c.G3T ali 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 ali c.72G>A	c.G71A ali c.G72A	W24X
c.92C>T	c.C92T	A31V
c.109G>C	c.G109C	A37P
c.118C>G	c.C118G	P40A
c.118C>T	c.C118T	P40S
c.119C>A	c.C119A	P40H
c.119C>G	c.C119G	P40R
c.119C>T	c.C119T	P40L
c.127G>C	c.G127C	G43R
c.127G>A	c.G127A	G43S

Preglednica 3: Mutacije, ki na zdravilo Galafold (migalastat) niso odzivne

Sprememba nukleotida	Sprememba nukleotida	Sprememba proteinskega zaporedja
c.128G>A	c.G128A	G43D
c.128G>T	c.G128T	G43V
c.131G>A ali c.132G>A	c.G131A ali c.G132A	W44X
c.132G>T ali c.132G>C	c.G132T ali c.G132C	W44C
c.134T>C	c.T134C	L45P
c.134T>G	c.T134G	L45R
c.134_138delTGCACinsGCT CG	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 ali c.139T>A	c.T139C ali c.T139A	W47R
c.139T>G	c.T139G	W47G
c.140G>A ali 141G>A	c.G140A ali G141A	W47X
c.140G>T	c.G140T	W47L
c.141G>C ali c.141G>T	c.G141C ali c.G141T	W47C
c.142G>A	c.G142A	E48K
c.144G>T ali c.144G>C	c.G144T ali 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 ali c.155G>C	c.T154A ali 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 ali c.167G>C	c.T166A ali c.G167C	C56S
c.168C>A	c.C168A	C56X
c.187T>C	c.T187C	C63R
c.188G>A	c.G188A	C63Y
c.187T>A ali c.188G>C	c.T187A ali c.G188C	C63S
c.194G>C (domnevno mesto spajanja)	c.G194C (domnevno mesto spajanja)	NEZNANO (S65T)
c.194G>T (domnevno mesto spajanja)	c.G194T (domnevno mesto spajanja)	NEZNANO (S65I)
c.196G>C	c.G196C	E66Q
c.[196G>C; 1061T>A]	c.G196C/T1061A	E66Q/I354K
c.202C>T	c.C202T	L68F
c.206T>C	c.T206C	F69S
c.208A>G	c.A208G	M70V
c.215T>G	c.T215G	M72R
c.218C>A	c.C218A	A73E
c.227T>G	c.T227G	M76R

Preglednica 3: Mutacije, ki na zdravilo Galafold (migalastat) niso odzivne

Sprememba nukleotida	Sprememba nukleotida	Sprememba proteinskega zaporedja
c.228G>C ali c.228G>A ali c.228G>T	c.G228C ali c.G228A ali c.G228T	M76I
c.233C>G ali c.233C>A	c.C233G ali c.C233A	S78X
c.235G>T	c.G235T	E79X
c.241T>C ali c.241T>A	c.T241C ali c.T241A	W81R
c.242G>A ali c.243G>A	c.G242A ali c.G243A	W81X
c.242G>C	c.G242C	W81S
c.243G>T ali c.243G>C	c.G243T ali 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 ali c.258T>A	c.T258G ali 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 ali c.279C>A	c.C279G ali c.C279A	D93E
c.280T>G	c.T280G	C94G
c.280T>A ali c.281G>C	c.T280A ali 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 ali c.285G>A	c.G284A ali c.G285A	W95X
c.284G>T	c.G284T	W95L
c.284G>C	c.G284C	W95S
c.285G>T ali c.285G>C	c.G285T ali c.G285C	W95C
c.295C>T	c.C295T	Q99X
c.299G>A	c.G299A	R100K
c.299G>C	c.G299C	R100T
c.305C>G ali c.305C>A	c.C305G ali c.C305A	S102X
c.307G>C	c.G307C	E103Q
c.307G>T	c.G307T	E103X
c.317T>G	c.T317G	L106R
c.319C>T	c.C319T	Q107X
c.320A>T	c.A320T	Q107L
c.331C>T	c.C331T	Q111X

Preglednica 3: Mutacije, ki na zdravilo Galafold (migalastat) niso odzivne

Sprememba nukleotida	Sprememba nukleotida	Sprememba proteinskega zaporedja
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 ali c.369T>A	c.T369G ali 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 ali c.394G>C	c.G394A ali 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 ali c.402T>A	c.T402G ali c.T402A	Y134X
c.406G>C	c.G406C	D136H
c.406G>T	c.G406T	D136Y
c.412G>A ali c.412G>C	c.G412A ali 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 ali c.439G>C	c.G439A ali c.G439C	G147R
c.440G>A	c.G440A	G147E
c.443G>A	c.G443A	S148N
c.442A>C ali c.444T>A ali c.444T>G	c.A442C ali c.T444A ali c.T444G	S148R
c.453C>G ali c.453C>A	c.C453G ali c.C453A	Y151X
c.456C>A ali c.456C>G	c.C456A ali c.C456G	Y152X
c.463G>C	c.G463C	D155H
c.467C>A	c.C467A	A156D
c.469C>T	c.C469T	Q157X

Preglednica 3: Mutacije, ki na zdravilo Galafold (migalastat) niso odzivne

Sprememba nukleotida	Sprememba nukleotida	Sprememba proteinskega zaporedja
c.484T>C ali c.484T>A	c.T484C ali c.T484A	W162R
c.485G>A ali c.486G>A	c.G485A ali c.G486A	W162X
c.485G>T	c.G485T	W162L
c.486G>C ali c.486G>T	c.G486C ali 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 ali c.504A>T	c.A504C ali 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 ali c.515G>C	c.T514A ali c.G515C	C172S
c.515G>T	c.G515T	C172F
c.515G>A	c.G515A	C172Y
c.516T>G	c.T516G	C172W
c.519C>A ali c.519C>G	c.C519A ali c.C519G	Y173X
c.522T>A	c.T522A	C174X
c.523G>A	c.G523A	D175N
c.530T>A	c.T530A	L177X
c.547G>A (domnevno mesto spajanja)	c.G547A (domnevno mesto spajanja)	NEZNANO (G183S)
c.548G>T	c.G548T	G183V
c.552T>A ali c.552T>G	c.T552A ali 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 ali c.588A>C	c.A588T ali 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 ali c.610T>A	c.T610C ali c.T610A	W204R
c.611G>A ali c.612G>A	c.G611A ali c.G612A	W204X
c.612G>T ali c.612G>C	c.G612T ali 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

Preglednica 3: Mutacije, ki na zdravilo Galafold (migalastat) niso odzivne

Sprememba nukleotida	Sprememba nukleotida	Sprememba proteinskega zaporedja
c.634C>T	c.C634T	Q212X
c.639G>A (domnevno mesto spajanja)	c.G639A (domnevno mesto spajanja)	NEZNANO
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 ali c.648T>G	c.T648A ali c.T648G	Y216X
c.658C>T	c.C658T	R220X
c.661C>T	c.C661T	Q221X
c.666C>A ali c.666C>G	c.C666A ali 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 ali c.676T>A	c.T676C ali c.T676A	W226R
c.677G>A ali c.678G>A	c.G677A ali c.G678A	W226X
c.678G>T ali c.678G>C	c.G678T ali 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 ali c.702T>A	c.T702G ali c.T702A	D234E
c.704C>A	c.C704A	S235Y
c.704C>G	c.C704G	S235C
c.704C>T	c.C704T	S235F
c.706T>C ali c.706T>A	c.T706C ali c.T706A	W236R
c.707G>A ali c.708G>A	c.G707A ali c.G708A	W236X
c.707G>T	c.G707T	W236L
c.708G>C ali c.708G>T	c.G708C ali c.G708T	W236C
c.712A>C ali c.714T>A ali c.714T>G	c.A712C ali c.T714A ali c.T714G	S238R
c.718A>T	c.A718T	K240X
c.734G>A ali c.735G>A	c.G734A ali 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 ali c.778G>A	c.G778C ali c.G778A	G260R
c.782G>A	c.G782A	G261D
c.782G>T	c.G782T	G261V
c.784T>A ali c.784T>C	c.T784A ali c.T784C	W262R

Preglednica 3: Mutacije, ki na zdravilo Galafold (migalastat) niso odzivne

Sprememba nukleotida	Sprememba nukleotida	Sprememba proteinskega zaporedja
c.785G>A ali c.786G>A	c.G785A ali c.G786A	W262X
c.785G>T	c.G785T	W262L
c.786G>C ali c.786G>T	c.G786C ali c.G786T	W262C
c.789T>A ali c.789T>G	c.T789A ali 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 ali c.798T>G	c.T798A ali c.T798G	D266E
c.800T>G	c.T800G	M267R
c.801G>A (domnevno mesto spajanja)	c. G801A (domnevno mesto spajanja)	NEZNANO (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 ali c.816C>G	c.C816A ali c.C816G	N272K
c.817T>C ali c.819T>A ali c.819T>G	c.T817C ali c.T819A ali 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 ali c.831G>A	c.G830A ali c.G831A	W277X
c.835C>T	c.C835T	Q279X
c.835C>A	c.C835A	Q279K
c.836A>G	c.A836G	Q279R
c.837G>C ali c.837G>T	c.G837C ali 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 ali c.859T>A	c.T859C ali c.T859A	W287R
c.859T>G	c.T859G	W287G

Preglednica 3: Mutacije, ki na zdravilo Galafold (migalastat) niso odzivne

Sprememba nukleotida	Sprememba nukleotida	Sprememba proteinskega zaporedja
c.860G>A ali c.861G>A	c.G860A ali c.G861A	W287X
c.861G>C ali c.861G>T	c.G861C ali 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 ali c.881T>A	c.T881G ali c.T881A	L294X
c.890C>G	c.C890G	S297C
c.890C>T	c.C890T	S297F
c.892A>C	c.A892C	N298H
c.894T>G ali c.894T>A	c.T894G ali 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 ali c.960T>A	c.T960G ali 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 ali c.982G>C	c.G982A ali 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 ali c.1018T>A	c.T1018C ali c.T1018A	W340R
c.1019G>C	c.G1019C	W340S
c.1019G>A ali c.1020G>A	c.G1019A ali c.G1020A	W340X

Preglednica 3: Mutacije, ki na zdravilo Galafold (migalastat) niso odzivne

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

Preglednica 3: Mutacije, ki na zdravilo Galafold (migalastat) niso odzivne

Sprememba nukleotida	Sprememba nukleotida	Sprememba proteinskega zaporedja
c.1193A>C	c.A1193C	E398A
c.1196G>A ali c.1197G>A	c.G1196A ali c.G1197A	W399X
c.1196G>C	c.G1196C	W399S
c.1202C>G ali c.1202C>A	c.C1202G ali 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.?_?	NEZNANO (del Exon1_?)
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	NEZNANO

Preglednica 3: Mutacije, ki na zdravilo Galafold (migalstat) niso odzivne

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

Preglednica 3: Mutacije, ki na zdravilo Galafold (migalastat) niso odzivne

Sprememba nukleotida	Sprememba nukleotida	Sprememba proteinskega zaporedja
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	NEZNANO (del Exon5_??)
g.[10237_11932del; 11933_12083inv; 12084_12097del]	g.[10237_11932del; 11933_12083inv; 12084_12097del]	NEZNANO
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	NEZNANO
c.803_806delTAGT	c.803_806delTAGT	p.L268X
c.807delG	c.807delG	p.V269fs*12

Preglednica 3: Mutacije, ki na zdravilo Galafold (migalastat) niso odzivne

Sprememba nukleotida	Sprememba nukleotida	Sprememba proteinskega zaporedja
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

Preglednica 3: Mutacije, ki na zdravilo Galafold (migalastat) niso odzivne

Sprememba nukleotida	Sprememba nukleotida	Sprememba proteinskega zaporedja
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	NEZNANO
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	NEZNANO
IVS1+39delAT	c.194+39delAT	NEZNANO
IVS1-1G>A	c.195-1G>A	NEZNANO
IVS1-1G>T	c.195-1G>T	NEZNANO
IVS1-2A>G	c.195-2A>G	NEZNANO
IVS1-2A>G; IVS1-49T>C	c.[195-2A>G; 195-49T>C]	NEZNANO
IVS2+1G>A	c.369+1G>A	NEZNANO
IVS2+1G>T	c.369+1G>T	NEZNANO
IVS2+2T>G	c.369+2T>G	NEZNANO
IVS2-2A>G	c.370-2A>G	NEZNANO
IVS3+1G>A	c.547+1G>A	NEZNANO
IVS3+1G>C	c.547+1G>C	NEZNANO

Preglednica 3: Mutacije, ki na zdravilo Galafold (migalastat) niso odzivne

Sprememba nukleotida	Sprememba nukleotida	Sprememba proteinskega zaporedja
IVS3-162A>T	c.548-162A>T	NEZNANO
IVS3-2A>G	c.548-2A>G	NEZNANO
IVS3-1G>A	c.548-1G>A	NEZNANO
IVS3-1G>C	c.548-1G>C	NEZNANO
IVS3-1G>T	c.548-1G>T	NEZNANO
IVS4+1G>A	c.639+1G>A	NEZNANO
IVS4+1G>C	c.639+1G>C	NEZNANO
IVS4+4A>T	c.639+4A>T	NEZNANO
IVS4+861C>T	c.639+861C>T	NEZNANO
IVS4+919G>A	c.639+919G>A	NEZNANO
IVS4-859C>T	c.640-859C>T	NEZNANO
IVS4-11T>A	c.640-11T>A	NEZNANO
IVS4-3C>G	c.640-3C>G	NEZNANO
IVS4-2A>T	c.640-2A>T	NEZNANO
IVS4-1G>A	c.640-1G>A	NEZNANO
IVS4-1G>T	c.640-1G>T	NEZNANO
IVS5+2T>C	c.801+2T>C	NEZNANO
IVS5+3A>G	c.801+3A>G	NEZNANO
IVS5+3A>T	c.801+3A>T	NEZNANO
IVS5+4A>G	c.801+4A>G	NEZNANO
IVS5-2A>G	c.802-2A>G	NEZNANO
IVS6+1G>T	c.999+1G>T	NEZNANO
IVS6+2T>C	c.999+2T>C	NEZNANO
IVS6-2A>G	c.1000-2A>G	NEZNANO
IVS6-2A>T	c.1000-2A>T	NEZNANO
IVS6-1G>A	c.1000-1G>A	NEZNANO
IVS6-1G>C	c.1000-1G>C	NEZNANO
IVS6-10G>A; IVS6-22C>T	c.[1000-10G>A; 1000-22C>T]	NEZNANO

NP GAL 0719

Vse mutacije niso bile preizkušene.

Farmakodinamični učinki

Zdravljenje z zdravilom Galafold je v farmakodinamičnih preskušanjih faze 2 pri večini bolnikov na splošno povečalo aktivnost endogenega α -Gal A v levkocitih, pa tudi v koži in ledvicah. Pri bolnikih z odzivnimi mutacijami so se ravni GL-3 v urinu in ledvičnih intersticijskih kapilarah večinoma znižale.

Klinična učinkovitost in varnost

Klinična učinkovitost in varnost zdravila Galafold sta bili ocenjeni v dveh ključnih preskušanjih faze 3 in v dveh odprtih podaljšanih preskušanjih. Vsi bolniki so prejeli priporočeni odmerek 123 mg zdravila Galafold vsak drugi dan.

Prvo preskušanje faze 3 (ATTRACT) je bilo randomizirano odprto aktivno primerjalno preskušanje, ki je ocenilo učinkovitost in varnost zdravila Galafold v primerjavi z encimskim nadomestnim zdravljenjem (ERT, *enzyme replacement therapy*) (agalzidaza beta, agalzidaza alfa) pri 52 bolnikih in bolnicah s Fabryjevo boleznijo, ki so pred sodelovanjem v preskušanju prejeli ERT in imajo odzivne mutacije (preskušanje s predhodnim ERT). Študija je bila oblikovana v dveh obdobjih. V prvem obdobju (18 mesecev) so bolniki, ki so bili zdravljeni z ERT, prešli z ERT na zdravilo Galafold

ali pa so nadaljevali z zdravljenjem z ERT. V drugem obdobju je potekalo neobvezno odprto 12-mesečno podaljšanje, v katerem so vsi bolniki prejeli zdravilo Galafold.

Drugo preskušanje faze 3 (FACETS) je bilo 6-mesečno randomizirano dvojno slepo s placebom kontrolirano preskušanje (do konca 6. meseca) z 18-mesečnim odprtim obdobjem za oceno učinkovitosti in varnosti zdravila Galafold pri 50 bolnikih in bolnicah s Fabryjevo boleznijo, ki še niso prejeli ERT ali pa so se že zdravili z ERT in so z zdravljenjem prenehali pred vsaj 6 meseci in imajo odzivne mutacije (preskušanje brez predhodnega ERT).

Prvo odprto podaljšano preskušanje (AT1001-041) je vključevalo bolnike iz študij 2. faze in 3. faze in je že zaključeno. Povprečen obseg izpostavljenosti odmerku zdravila Galafold, ki je bil dan v promet, torej 123 mg vsak drugi dan, je bil pri bolnikih, ki so zaključili študijo AT1001-041, 3,57 (\pm 1,23) let ($n = 85$). Največja izpostavljenost je znašala 5,6 let.

Drugo odprto podaljšano preskušanje (AT1001-042) je vključevalo bolnike, ki so bili preusmerjeni tako iz odprte podaljšane študije AT1001-041, kot tudi neposredno iz študije 3. faze ATTRACT, in še vedno poteka.

Delovanje ledvic

Pri preskušanju s predhodnim ERT je delovanje ledvic ostalo stabilno do 18 mesecev od začetka zdravljenja z zdravilom Galafold. Srednja letna stopnja spremembe $eGFR_{CKD-EPI}$ je bila v skupini, zdravljeni z zdravilom Galafold, $-0,40$ ml/min/1,73 m² (95-% CI: $-2,272, 1,478$; $n = 34$), v skupini, zdravljeni z ERT, pa $-1,03$ ml/min/1,73 m² (95-% CI: $-3,636, 1,575$; $n = 18$). Pri bolnikih, ki so bili 30 mesecev zdravljeni z zdravilom Galafold, je bila srednja letna stopnja spremembe $eGFR_{CKD-EPI}$ $-1,72$ ml/min/1,73 m² (95-% CI: $-2,653, -0,782$; $n = 31$).

Pri preskušanju brez predhodnega ERT in odprtem podaljšanem preskušanju je delovanje ledvic ostalo stabilno do 5 let od začetka zdravljenja z zdravilom Galafold. Po povprečno 3,4 letih zdravljenja je bila srednja letna stopnja spremembe $eGFR_{CKD-EPI}$ $-0,74$ ml/min/1,73 m² (95-% CI: $-1,89, 0,40$; $n = 41$). V začetnem 6-mesečnem s placebom nadzorovanem obdobju niso bile ugotovljene nobene klinično pomembne razlike.

Indeks mase levega prekata (LVMI, Left Ventricular Mass index)

V preskušanju s predhodnim ERT se je po 18-mesečnem zdravljenju z zdravilom Galafold LVMI statistično značilno zmanjšal ($p < 0,05$). Na začetku zdravljenja je bila vrednost v skupini, ki je prejela zdravilo Galafold, $95,3$ g/m², v skupini, ki je prejela zdravljenje ERT, pa $92,9$ g/m². V 18. mesecu je povprečna sprememba indeksa LVMI od začetka zdravljenja za zdravilo Galafold znašala $-6,6$ (95-% CI: $-11,0, -2,1$; $n = 31$), za zdravljenje ERT pa $-2,0$ (95-% CI: $-11,0, 7,0$; $n = 13$). Pri bolnikih s hipertrofijo levega prekata (ženske z izhodišnim LVMI > 95 g/m² in moški z izhodišnim LVMI > 115 g/m²) se je LVMI (g/m²) od začetka zdravljenja do 18. meseca pri migalastatu spremenil za $-8,4$ (95-% CI: $-15,7, 2,6$; $n = 13$) in pri ERT za $4,5$ (95-% CI: $-10,7, 18,4$; $n = 5$). Po 30-mesečnem zdravljenju z zdravilom Galafold je bila srednja sprememba od izhodišnega LVMI $-3,8$ (95-% CI: $-8,9, 1,3$; $n = 28$), pri bolnikih z hipertrofijo levega prekata pa je bila srednja sprememba od izhodišnega LVMI $-10,00$ (95-% CI: $-16,6, -3,3$; $n = 10$).

Pri preskušanju brez predhodnega ERT je zdravilo Galafold povzročilo statistično značilno zmanjšanje LVMI ($p < 0,05$); srednja sprememba od izhodišnega LVMI v 18. do 24. mesecu je bila $-7,7$ (95-% CI: $-15,4, -0,01$; $n = 27$). Po sledenju v odprtem podaljšanem preskušanju je bila srednja sprememba od izhodišnega LVMI v 36. mesecu $-8,3$ (95-% CI: $-17,1, 0,4$; $n = 25$), v 48. mesecu pa $-9,1$ (95-% CI: $-20,3, 2,0$; $n = 18$). Srednja sprememba od izhodišnega LVMI v 18. do 24. mesecu pri bolnikih s hipertrofijo levega prekata v izhodišču (ženske z izhodišnim LVMI > 95 g/m², moški z izhodišnim LVMI > 115 g/m²) je bila $-18,6$ (95-% CI: $-38,2, 1,0$; $n = 8$). Po sledenju v odprtem podaljšanem preskušanju je bila srednja sprememba od izhodišnega LVMI pri bolnikih s hipertrofijo levega prekata v izhodišču v 36. mesecu $-30,0$ (95-% CI: $-57,9, -2,2$; $n = 4$), v 48. mesecu pa $-33,1$ (CI: $-60,9, -5,4$; $n = 4$). V začetnem šestmesečnem s placebom nadzorovanem obdobju niso bile ugotovljene nobene klinično pomembne razlike glede LVMI.

Substrat bolezni

Pri preskušanju s predhodnim ERT se je pri bolnikih z odzivnimi mutacijami, ki so bili med izvajanjem študije 30 mesecev zdravljeni z zdravilom Galafold, plazemska koncentracija lizo-Gb₃ nekoliko povečala, a je ostala nizka. Prav tako je plazemska koncentracija lizo-Gb₃ ostala nizka pri bolnikih, zdravljenih z ERT do 18 mesecev.

Pri preskušanju brez predhodnega ERT se je pri bolnikih z odzivnimi mutacijami ob uporabi zdravila Galafold plazemska koncentracija lizo-Gb₃ statistično značilno zmanjšala, prav tako je bilo manj vključkov GL-3 v intersticijskih kapilarah ledvic. Pri bolnikih, ki so bili v fazi 1 randomizirani na zdravilo Galafold, se je srednje odlaganje GL-3 v intersticijskih kapilarah v 6. mesecu v primerjavi s placebom ($+0,07 \pm 0,13$; $+14\%$) statistično značilno bolj zmanjšalo (\pm SEM) ($-0,25 \pm 0,10$; -39%) ($p = 0,008$). Pri bolnikih, ki so bili v fazi 1 randomizirani na placebo in so na zdravilo Galafold prešli v 6. mesecu (faza 2), je bilo vključkov GL-3 v intersticijskih kapilarah v 12. mesecu prav tako statistično značilno manj ($-0,33 \pm 0,15$; -58%) ($p = 0,014$). Kvalitativno je bilo zmanjšanje ravni GL-3 v 12 mesecih zdravljenja z zdravilom Galafold ugotovljeno pri različnih tipih ledvičnih celic: podocitih, mezangijskih celicah in glomerulnih endotelijskih celicah.

Sestavljeni klinični izidi

Pri preskušanju s predhodnim ERT je analiza sestavljenega kliničnega izida sestavljena iz renalnih, kardialnih in cerebrovaskularnih dogodkov ali smrti pokazala, da je bila pogostnost dogodkov v skupini, ki je bila zdravljena z zdravilom Galafold, 29 %, v primerjavi s skupino bolnikov, zdravljenih z ERT več kot 18 mesecev, kjer je bila pogostnost dogodkov 44 %. Pogostnost dogodkov je bila pri bolnikih, ki so bili več kot 30 mesecev zdravljeni z zdravilom Galafold (32 %), podobna kot pri bolnikih, ki so bil zdravljeni več kot 18 mesecev.

Izid po poročanju bolnikov – lestvica za oceno gastrointestinalnih simptomov

Pri preskušanju brez predhodnega ERT so analize lestvice za oceno gastrointestinalnih simptomov pokazale, da je bilo zdravljenje z zdravilom Galafold povezano s statistično značilnim ($p < 0,05$) izboljšanjem v primerjavi s placebom na področju diareje od izhodišča do 6. meseca ter na področju refluxa pri bolnikih s simptomi v izhodišču. V odprtem podaljšanju je bilo statistično značilno ($p < 0,05$) izboljšanje od izhodišča ugotovljeno na področju diareje in dispepsije, s trendom izboljšanja na področju konstipacije.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Galafold za eno ali več podskupin pediatrične populacije pri zdravljenju Fabryjeve bolezni (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Absolutna biološka uporabnost (AUC) enkratnega peroralnega odmerka 150 mg migalastatijevega klorida ali enkratne dnevne 150-mg intravenske infuzije je bila približno 75 %. Čas do najvišje plazemske koncentracije po enkratnem peroralnem odmerku 150 mg raztopine migalastatijevega klorida je bil približno 3 ure. Plazemska izpostavljenost migalastatu ($AUC_{0-\infty}$) in C_{max} sta pri peroralnih odmerkih migalastatijevega klorida od 50 mg do 1 250 mg pokazala odmerku sorazmeren porast.

Pri migalastatu, vzetem z maščobno bogatim obrokom ali 1 uro pred maščobno bogatim ali lahkim obrokom ali 1 uro po lahkem obroku, sta se v primerjavi z jemanjem na prazen želodec pomembno zmanjšali srednja celotna izpostavljenost migalastatu ($AUC_{0-\infty}$), in sicer za 37 do 42 %, ter srednja najvišja izpostavljenost migalastatu (C_{max}), in sicer za 15 do 40 %. Glejte poglavje 4.2.

Porazdelitev

Pri zdravih prostovoljcih je volumen porazdelitve micalastata (V_z/F) po naraščajočih enkratnih peroralnih odmerkih (25–675 mg micalastatičevega klorida) segal od 77 do 133 litrov, kar presega celotno količino vode v telesu (42 litrov) in pomeni, da se je zdravilo dobro razporedilo v tkivih. Po aplikaciji [^{14}C]-micalastatičevega klorida v koncentracijskem razponu od 1 do 100 μM ni bilo zaznavne vezave na plazemske proteine.

Biotransformacija

Po podatkih raziskav *in vivo* je micalastat substrat za encim UGT. Na ta način se ga iz telesa odstrani manjši del. Micalastat *in vitro* ni substrat za P-glikoprotein (P-gP). Malo verjetno je, da bi bil micalastat udeležen v interakcijah med zdravili v povezavi s citokromom P450. Farmakokinetično preskušanje s 150 mg [^{14}C]-micalastat HCl pri zdravih moških prostovoljcih je pokazalo, da so 99 % radioaktivno označenega odmerka v plazmi predstavljali nespremenjen micalastat (77 %) in trije dehidrogenirani z O-glukuronidom konjugirani presnovki, M1 do M3 (13 %). Približno 9 % celotne radioaktivnosti je ostalo nepripisane.

Izločanje

Farmakokinetično preskušanje s 150 mg [^{14}C]-micalastatičevega klorida pri zdravih moških prostovoljcih je pokazalo, da se je približno 77 % radioaktivno označenega odmerka izločilo v urinu, od tega se je 55 % izločilo kot nespremenjeni micalastat, 4 % pa kot kombinacija presnovkov M1, M2 in M3. Približno 5 % celotne radioaktivnosti se je izločilo kot nepripisane sestavine. Približno 20 % celotnega radioaktivno označenega odmerka se je izločilo z blatom, pri čemer je bil nespremenjeni micalastat edina izmerjena sestavina.

Pri očistku (CL/F) ni bil po dajanju enkratnih naraščajočih peroralnih odmerkov (25–675 mg micalastatičevega klorida) prepoznan noben trend. Pri odmerku 150 mg je bil CL/F približno 11 do 14 l/h. Po aplikaciji enakih odmerkov je bil srednji razpolovni čas odstranjevanja iz telesa ($t_{1/2}$) približno od 3 do 5 ur.

Posebne skupine bolnikov

Bolniki z okvaro ledvic

Zdravilo Galafold ni bilo raziskano pri bolnikih s Fabryjevo boleznijo, pri katerih je GFR nižja od 30 ml/min/1,73 m². V študiji s enkratnim odmerkom zdravila Galafold pri bolnikih, ki nimajo Fabryjeve bolezni in imajo različno stopnjo ledvične insuficience, se je pri osebah s hudo okvaro ledvic (GFR > 30 ml/min/1,73 m²) izpostavljenost povečala za 4,3-krat.

Bolniki z okvaro jeter

Pri osebah z oslabljenim delovanjem jeter študije niso bile izvedene. Glede na poti presnove in izločanja ni pričakovati, da bi oslABLJENO delovanje jeter lahko vplivalo na farmakokinetiko micalastata.

Starejši (> 65 let)

Klinične študije zdravila Galafold so vključile majhno število bolnikov, starih 65 let ali več. Učinek starosti so vrednotili s populacijsko farmakokinetično analizo plazemskega očistka micalastata pri populaciji, ki še ni prejela ERT. Razlika v očistku pri bolnikih s Fabryjevo boleznijo, starih 65 let ali več, in mlajših od 65 let, je znašala 20 %, kar ni klinično pomembno.

Spol

Farmakokinetične lastnosti micalastata se med spoloma niso pomembno razlikovale niti pri zdravih prostovoljcih niti pri bolnikih s Fabryjevo boleznijo.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinične študije s enkratnimi in ponavljajočimi odmerki niso pokazale nobene posebne nevarnosti za ljudi, povezane z zdravljenjem z migalastatom, razen prehodne in v celoti reverzibilne neplodnosti pri podganjih samcih. Neplodnost pri zdravljenju z migalastatom je bila ugotovljena ob klinično relevantni izpostavitvi. Učinek na plodnost je popolnoma prešel po 4 tednih od prenehanja dajanja zdravila. Ugotovitve so bile podobne tudi v predkliničnih študijah po dajanju drugih iminosladkorjev. V študiji embriofetalne toksičnosti pri kuncih so bile ugotovljene embriofetalna smrt, znižanje povprečne mase plodov, zapoznela osifikacija in nekoliko pogostejše manjše skeletne nepravilnosti, vendar le pri odmerkih, povezanih z maternalno toksičnostjo.

V 104-tedenski študiji kancerogenosti pri podganah se je pri 19-krat višjem odmerku od izpostavljenosti (AUC) pri klinično učinkovitem odmerku povečala incidenca adenomov pankreasnih otočkov. To je pri *ad libitum* hranjenih podganjih samcih pogost spontani tumor. V odsotnosti podobnih ugotovitev pri samicah, ugotovitev v bateriji za genotoksičnost in študiji kancerogenosti pri miših Tg.rasH2 ter v odsotnosti preneoplastičnih pankreatičnih pojavov pri glodavcih in opicah se šteje, da ugotovitev pri podganjih samcih ni povezana z zdravljenjem, njena relevantnost za ljudi pa ni znana.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule

predgelirani škrob (koruzni)
magnezijev stearat

Ovoj kapsule

želatina
titanov dioksid (E171)
indigotin (E132)

Črnilo

šelak
črni železov oksid
kalijev hidroksid

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

4 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot iz PVC/PCTFE/PVC/Al.
Velikost pakiranja: 14 kapsul.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Amicus Therapeutics UK Ltd
Phoenix House,
Oxford Road,
Tatling End,
Gerrards Cross,
Buckinghamshire
SL9 7AP
Velika Britanija
tel. +44 1753 888 567
faks +44 1753 437 192
e-pošta info@amicusrx.co.uk

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/15/1082/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

26. maj 2016

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

DD. mesec LLLL

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalca (izdelovalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Portadown, Craigavon
BT63 5UA
Velika Britanija

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznam EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo redno posodobljeno poročilo o varnosti zdravila za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJA ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

Galafold 123 mg trde kapsule
migalastat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena kapsula vsebuje migalastatijevega klorida v količini, ki ustreza 123 mg migalastata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

14 trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Vsaj 2 uri pred jemanjem in 2 uri po jemanju zdravila ne jejte, tako da skupno vsaj 4 ure ne pojedete ničesar. Zdravilo vzemite vsak dan ob istem času.

Kapsulo pogoltnite celo. Kapsule ne smete razrezati, zdrobiti ali žvečiti.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Peroralna uporaba.

Vzemite zdravilo Galafold vsak drugi dan in preluknjate krogec na pretisnem omotu na dan, ko zdravila Galafold ne vzamete.

Navodila za odpiranje

1. PRITISNITE in držite jeziček na levi
2. POVLECITE kartico v desno
3. POTISNITE kapsulo skozi folijo
4. POTISNITE kartico nazaj v držalo

Za dostop do navodila za uporabo odčitajte spodnjo kodo.

Vključiti kodo QR+ www.galafoldsmpc.co.uk

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/15/1082/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

galafold 123 mg trde kapsule

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA VMESNIH OVOJNINAH

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Galafold 123 mg trde kapsule
migalastat

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Amicus Therapeutics UK, Ltd

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

4. ŠTEVILKA SERIJE

ŠTEVILKA SERIJE:

5. DRUGI PODATKI

Za dodatna navodila glejte navodilo za uporabo.

Preluknjate krogce na dneve, ko zdravila Galafold ne vzamete.

Zdravilo Galafold vzemite vsak drugi dan.

Datum začetka:

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA VMESNIH OVOJNINAH
PRETISNA FOLIJA

1. IME ZDRAVILA

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

4. ŠTEVILKA SERIJE

ŠTEVILKA SERIJE:

5. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Galafold 123 mg trde kapsule migalastat

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Galafold in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Galafold
3. Kako jemati zdravilo Galafold
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Galafold
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Galafold in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Galafold vsebuje zdravilno učinkovino migalastat.

To zdravilo se uporablja za dolgoročno zdravljenje Fabryjeve bolezni pri odraslih in mladostnikih, starih 16 let ali več, ki imajo določene genske mutacije (spremembe).

Fabryjevo bolezen povzroča pomanjkanje ali nepravilno delovanje encima, imenovanega α -galaktozidaza A (α -Gal A). Glede na vrsto mutacije (spremembe) v genu, ki proizvaja encim α -Gal A, encim ne deluje pravilno ali pa je v celoti odsoten. Zaradi te okvare encima se maščobna snov, znana kot globotriaozilceramid (GL-3), začne nenormalno kopičiti v ledvicah, srcu in drugih organih, kar povzroči simptome Fabryjeve bolezni.

To zdravilo deluje tako, da stabilizira encim, ki ga vaše telo proizvaja naravno, in tako učinkoviteje zmanjšuje količino GL-3, ki se kopiči v vaših celicah in tkivih.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Galafold

Ne jemljite zdravila Galafold:

- če ste alergični na migalastat ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Galafold obvestite zdravnika, če trenutno prejimate encimsko nadomestno zdravljenje.

Če prejimate encimsko nadomestno zdravljenje, zdravila Galafold ne smete jemati.

Med jemanjem zdravila Galafold bo zdravnik vsakih 6 mesecev preveril vaše stanje in ali zdravilo pri vas učinkuje. Če se bo stanje poslabšalo, vas bo zdravnik morda nadalje ocenil ali pa prekinil zdravljenje z zdravilom Galafold.

Otroci in mladostniki

Tega zdravila pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 16 let, niso raziskovali, zato varnost in učinkovitost zdravila pri tej starostni skupini nista bili dokazani.

Druga zdravila in zdravilo Galafold

Obvestite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo, saj nekatera druga zdravila lahko zvečajo ali zmanjšajo količino zdravila Galafold v vašem telesu.

Nosečnost, dojenje in plodnost

Nosečnost

Izkušnje z uporabo tega zdravila pri nosečnicah so zelo omejene. Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, preden vzamete to zdravilo. Med jemanjem zdravila Galafold morate uporabljati učinkovito kontracepcijo.

Dojenje

Če dojite, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, preden vzamete to zdravilo. Ni še znano, ali se to zdravilo izloča v materino mleko. Vaš zdravnik se bo odločil, ali morate prekiniti dojenje ali pa začasno prenehati jemati zdravilo.

Plodnost pri moških

Ni še znano, ali to zdravilo vpliva na plodnost pri moških. Učinki zdravila Galafold na plodnost pri ljudeh niso bili raziskani.

Plodnost pri ženskah

Ni še znano, ali to zdravilo vpliva na plodnost pri ženskah.

Če načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Malo verjetno je, da bo to zdravilo vplivalo na vašo sposobnost upravljanja vozil in strojev.

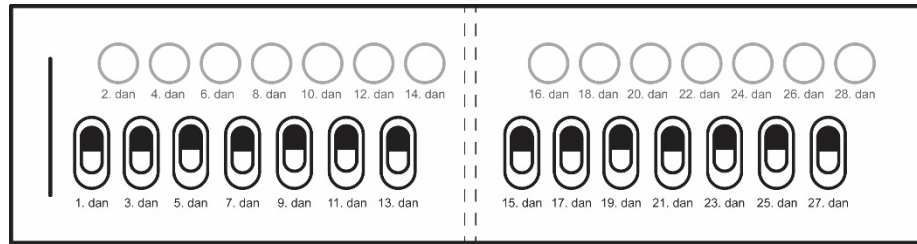
3. Kako jemati zdravilo Galafold

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika, farmacevta ali medicinske sestre. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Vzemite eno kapsulo vsak drugi dan ob istem času. Zdravila Galafold ne vzemite dva dneva zapored.

Zdravilo vzemite na prazen želodec, vsaj dve uri pred jedjo. Če ste ravno imeli obrok, počakajte dve uri, preden vzamete kapsulo, saj vaše telo morda ne bo popolnoma absorbiralo zdravila, če ga vzamete skupaj s hrano. Vsaj 2 uri pred jemanjem in 2 uri po jemanju zdravila ne jejte. To, da skupno vsaj 4 ure ne pojedete ničesar, je potrebno, da se lahko vaše zdravilo v celoti absorbira. V tem obdobju lahko uživate bistre tekočine, vključno z gaziranimi pijačami.

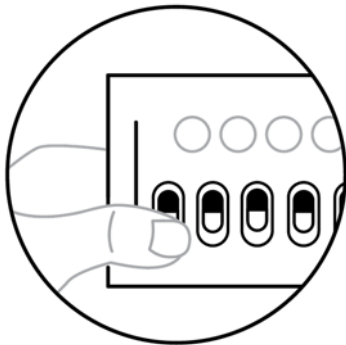
Kapsulo pogoltnite celo. Kapsule ne smete razrezati, zdrobiti ali žvečiti.



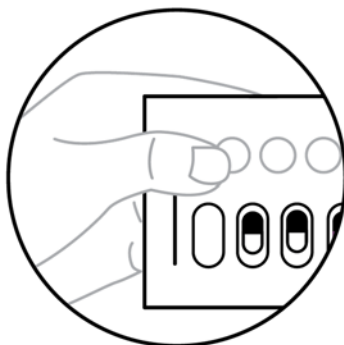
En pretisni omot zdravila Galafold = 14 trdih kapsul = 28 dni zdravljenja



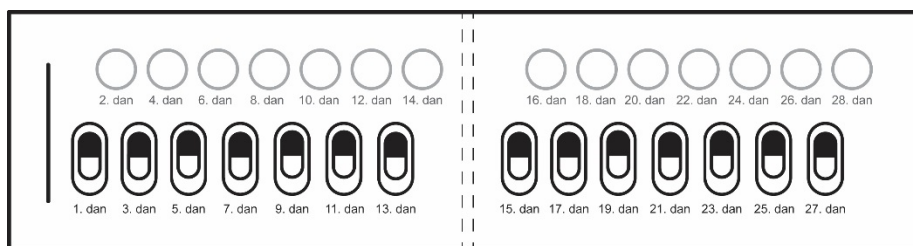
Prvi dan, ko vzamete zdravilo iz novega pretisnega omota, zabeležite datum na pretisni omot.



Nato vzemite kapsulo iz najbolj levega mehurčka, kjer je oznaka za 1. dan.



Naslednji dan preluknjajte bel krogec, kjer je oznaka za 2. dan. Tako si boste lažje zapomnili, kateri dan zdravila niste vzeli. Zdravilo Galafold lahko vzamete samo enkrat vsak drugi dan.



Po 2. dnevu se pomikajte v desno po pretisnem omotu in do vključno 28. dne nadaljujte tako, da na lihe dneve vzamete kapsulo, na sode dneve pa preluknjate bel krogec.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Galafold, kot bi smeli

Če ste vzeli več kapsul, kot bi smeli, morate prenehati jemati zdravilo in se posvetovati z zdravnikom. Lahko dobite glavobol in postanete omotični.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Galafold

Če ste pozabili vzeti kapsulo ob običajnem času in se nanjo spomnite pozneje, lahko vzamete kapsulo le, če ni preteklo več kot 12 ur od običajnega časa, ko bi morali vzeti odmerek. Če je preteklo več kot 12 ur, morate nadaljevati z jemanjem zdravila Galafold ob naslednjem načrtovanem dnevu in uri za odmerek, skladno z urnikom odmerjanja vsak drugi dan. Ne vzemite dveh kapsul, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če ste prenehali jemati zdravilo Galafold

Ne prenehajte jemati zdravilo, ne da bi se o tem posvetovali z zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Zelo pogosti: prizadenejo lahko več kot 1 osebo od 10

- glavobol

Pogosti: prizadenejo lahko največ 1 osebo od 10

- | | | |
|---|--|--------------------------------------|
| • Palpitacije (občutek razbijanja srca) | • Zvišane ravni kreatin fosfokinaze v krvnih testih | • Depresija |
| • Občutek vrtenja (vrtoglavica) | • Povečanje telesne mase | • Beljakovine v urinu (proteinurija) |
| • Driska | • Mišični krči | • Kratka sapa (dispneja) |
| • Občutek slabosti (navzea) | • Bolečine v mišicah (mialgija) | • Krvavitev iz nosu (epistaksa) |
| • Bolečine v trebuhu | • Boleč, trd vrat (tortikolis) | • Izpuščaj |
| • Zaprtje | • Mravljinčenje v okončinah (parestezija) | • Trdovratna srbečica (pruritus) |
| • Suha usta | • Omotica | • Bolečina |
| • Nenadno siljenje na blato | • Zmanjšana občutljivost za dotik ali bolečino (hipestezija) | |
| • Prebavne motnje (dispepsija) | | |
| • Utrujenost | | |

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Galafold

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in pretisnem omotu poleg oznake „EXP“. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Galafold

- Zdravilna učinkovina je migalastat. Ena kapsula vsebuje migalastatijev klorid v količini, ki ustreza 123 mg migalastata.
- Druge sestavine zdravila so:
Vsebina kapsule: predgelirani koruzni škrob in magnezijev stearat
Ovoj kapsule: želatina, titanov dioksid in indigotin
Črnilo: šelak, črni železov oksid in kalijev hidroksid

Izgled zdravila Galafold in vsebina pakiranja

Neprozorne, modre in bele trde kapsule, ki imajo črno oznako „A1001“ in vsebujejo bel do blede rjav prašek.

Zdravilo Galafold je na voljo v pretisnem omotu s 14 kapsulami.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Amicus Therapeutics UK Ltd

Phoenix House,

Oxford Road,

Tatling End,

Gerrards Cross,

Buckinghamshire

SL9 7AP

Velika Britanija

tel. +44 1753 888 567

faks +44 1753 437 192

e-pošta info@amicusrx.co.uk

Izdelovalec

Almac Pharma Services Limited
Seago Industrial Estate
Portadown, Craigavon
BT63 5UA
Velika Britanija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom (če ne uspete stopiti v stik s predstavnikom družbe Amicus za vašo regijo prek telefona, uporabite naslov e-pošte, naveden spodaj):

België/Belgique/Belgien

Amicus Therapeutics, UK Ltd
Tél/Tel: 080079245
Email: MedInfo@amicusrx.com

Lietuva

Amicus Therapeutics, UK Ltd
Tel: 880033167
Email: MedInfo@amicusrx.com

България

Amicus Therapeutics, UK Ltd
Тел.: 008001113214
Email: MedInfo@amicusrx.com

Luxembourg/Luxemburg

Amicus Therapeutics, UK Ltd
Tél/Tel: 80027003
Email: MedInfo@amicusrx.com

Česká republika

Amicus Therapeutics, UK Ltd
Tel: 800142207
Email: MedInfo@amicusrx.com

Magyarország

Amicus Therapeutics, UK Ltd
Tel.: 0680021202
Email: MedInfo@amicusrx.com

Danmark

Amicus Therapeutics, UK Ltd
Tlf: 80253262
Email: MedInfo@amicusrx.com

Malta

Amicus Therapeutics, UK Ltd
Tel: 80062674
Email: MedInfo@amicusrx.com

Deutschland

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

Nederland

Amicus Therapeutics BV
Tel: + 31 20 235 8510 & 0800 0228399
Email: MedInfo@amicusrx.com

Eesti

Amicus Therapeutics, UK Ltd
Tel: 8000111911
Email: MedInfo@amicusrx.com

Norge

Amicus Therapeutics, UK Ltd
Tlf: 80013837
Email: MedInfo@amicusrx.com

Ελλάδα

Amicus Therapeutics, UK Ltd
Τηλ: 00800126169
Email: MedInfo@amicusrx.com

Österreich

Amicus Therapeutics, UK Ltd
Tel: 0800005475
Email: MedInfo@amicusrx.com

España

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

Polska

Amicus Therapeutics, UK Ltd
Tel.: 008001215475
Email: MedInfo@amicusrx.com

France

Amicus Therapeutics SAS
Tél: +33 800 906 788
Email: MedInfo@amicusrx.com

Portugal

Amicus Therapeutics, UK Ltd
Tel: 800812531
Email: MedInfo@amicusrx.com

Hrvatska

Amicus Therapeutics, UK Ltd
Tel: 0800222452
Email: MedInfo@amicusrx.com

Ireland

Amicus Therapeutics, UK Ltd
Tel: 1800936230
Email: MedInfo@amicusrx.com

Ísland

Amicus Therapeutics, UK Ltd
Sími: + 800-7634
Email: MedInfo@amicusrx.com

Italia

Amicus Therapeutics S.r.l.
Tel: + 800-795572
Email: MedInfo@amicusrx.com

Κύπρος

Amicus Therapeutics, UK Ltd
Τηλ: 80097595
Email: MedInfo@amicusrx.com

Latvija

Amicus Therapeutics, UK Ltd
Tel: + 8000-5391
Email: MedInfo@amicusrx.com

România

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

Slovenija

Amicus Therapeutics, UK Ltd
Tel: 080081794
Email: MedInfo@amicusrx.com

Slovenská republika

Amicus Therapeutics, UK Ltd
Tel: + 0800-002437
Email: MedInfo@amicusrx.com

Suomi/Finland

Amicus Therapeutics, UK Ltd
Puh/Tel: + 0800-9-17780
Email: MedInfo@amicusrx.com

Sverige

Amicus Therapeutics, UK Ltd
Tel: + 020-79-5493
Email: MedInfo@amicusrx.com

United Kingdom

Amicus Therapeutics, UK Ltd
Tel: + 08-082346864 & +44 175 3888 567
Email: MedInfo@amicusrx.com

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila: <http://www.ema.europa.eu>, kjer so na voljo tudi povezave do drugih spletnih strani o redkih boleznih in zdravljenju.