

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Galafold 123 mg kietosios kapsulės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje kapsulėje yra migalastato hidroklorido, kurio kiekis atitinka 123 mg migalastato. Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Kietoji kapsulė.

2 dydžio kietoji kapsulė (6,4 x 18,0 mm), kurios korpusas –matinės baltos spalvos, o gaubtelis – matinės mėlynos spalvos; ant kapsulės juodu rašalu užrašyta „A1001“, viduje – balti arba rusvi milteliai.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Galafold skirtas suaugusiųjų ir paauglių nuo 16 metų, kuriems patvirtinta Fabry ligos (α -galaktozidazės A trūkumo) diagnozė ir nustatyta gydymui pasiduodanti mutacija (angl. *amenable mutation*) (žr. lenteles 5.1 skyriuje) ilgalaikiam gydymui.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą Galafold gali pradėti ir prižiūrėti tik Fabry ligos diagnozavimo ir gydymo patirties turintys gydytojai specialistai. Galafold nėra skirtas vartoti kartu su pakaitinės fermentų terapijos vaistiniais preparatais (žr. 4.4 skyrių).

Dozavimas

Suaugusiesiems ir paaugliams nuo 16 metų rekomenduojamas dozavimo režimas – 123 mg migalastato dozė (1 kapsulė), vartojama vieną kartą kas antrą dieną tuo pačiu paros metu.

Praleista dozė

Galafold negalima vartoti 2 dienas iš eilės. Paminėjus išgerti Galafold dozę visą dieną, pacientas turi išgerti praleistą Galafold dozę, tik jei tai įvyksta per 12 valandų nuo įprasto dozės suvartojimo laiko. Jei praėjo daugiau nei 12 valandų, vėl Galafold reikia išgerti kitą pagal dozavimo kas antrą dieną režimą numatytą dieną ir numatytu laiku.

Vaikų populiacija

Galafold saugumas ir veiksmingumas vaikams nuo 0 iki 15 metų neištirti. Duomenų nėra.

Ypatingos populiacijos

Senyvų pacientų populiacija

Koreguoti vaistinio preparato dozavimo pagal amžių nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Sutrikusi inkstų veikla

Galafold nerekomenduojama vartoti tiems Fabry liga sergantiems pacientams, kurių apytikriai apskaičiuotas glomerulų filtracijos greitis (aaGFG) yra mažesnis nei 30 ml/min/1,73 m² (žr. 5.2 skyrių).

Sutrikusi kepenų veikla

Pacientams, kurių kepenų veikla sutrikusi, koreguoti Galafold dozės nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Vartojimo metodas

Vartoti per burną. Su maistu vartojamo Galafold ekspozicija sumažėja maždaug 40 proc., todėl valgyti negalima mažiausiai 2 valandas prieš Galafold pavartojimą ir 2 valandas po jo, kad būtų nevalgyta mažiausiai 4 valandas. Šiuo laikotarpiu galima gerti skaidrių skysčių, įskaitant gazuotus gėrimus. Siekiant užtikrinti optimalią naudą pacientui, Galafold reikia vartoti kas antrą dieną tuo pačiu paros metu.

Kapsulę reikia nuryti visą. Ją negalima smulkinti, sutrinti ar kramtyti.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Rekomenduojama periodiškai tikrinti pacientų, pradėjusių vartoti Galafold arba perėjusių prie gydymo šiuo vaistiniu preparatu, inkstų funkciją, echokardiografinius parametrus ir biocheminius žymenis (kas 6 mėnesius). Reikšmingo klinikinių rodiklių pablogėjimo atveju reikėtų apsvarstyti galimybę atlikti išsamesnį klinikinį vertinimą arba nutraukti gydymą Galafold.

Galafold nėra skirtas pacientams, kuriems nustatytos gydymui nepasiduodančios mutacijos (angl. *non-amenable mutation*) (žr. 5.1 skyrių).

Galafold gydomų pacientų šlapime nustatytas baltymų kiekis nesumažėjo.

Galafold nerekomenduojama vartoti pacientams, kuriems diagnozuotas sunkus inkstų nepakankamumas, t. y. kai apytikriai apskaičiuotas GFG yra mažesnis nei 30 ml/min/1,73m² (žr. 5.2 skyrių).

Iš negausių duomenų matyti, kad tuo pat metu išgėrus vieną Galafold dozę ir atlikus standartinę pakaitinės fermentų terapijos vaistinių preparatų infuziją, agalzidazės ekspozicija padidėja iki 5 kartų. Šis tyrimas taip pat parodė, kad agalzidazė neturi poveikio migalastato farmakokinetikai. Galafold nėra skirtas vartoti kartu su pakaitinės fermentų terapijos vaistiniais preparatais.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Remiantis *in vitro* tyrimų duomenimis, migalastatas nėra CYP1A2, 2B6 ir 3A4 induktorius. Be to, migalastatas nėra CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ar 3A4/5 inhibitorius ar nėra jų substratas. Migalastatas nėra žmogaus efluksinių nešiklių MDR1 ar BCRP substratas ir nėra žmogaus efluksinių nešiklių BCRP, MDR1 ar BSEP inhibitorius. Be to, migalastatas nėra žmogaus absorbcinių nešiklių MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3 ar OCT2 substratas ir nėra žmogaus absorbcinių nešiklių OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1 ar MATE2-K inhibitorius.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterys ir vyrų bei moterų kontracepcija

Galafold nerekomenduojama vartoti kontracepcijos priemonių nenaudojančioms vaisingo amžiaus moterims.

Nėštumas

Duomenų apie Galafold vartojimą nėštumo metu nėra daug. Tiriant triušius, toksinis poveikis vystymuisi buvo nustatytas tik naudojant motininei triušeį toksiškas vaistinio preparato dozes (žr. 5.3 skyrių). Galafold nerekomenduojama vartoti nėštumo metu.

Žindymas

Nežinoma, ar Galafold išsiskiria į motinos pieną. Vis dėlto nustatyta, kad migalastatas išsiskiria į laktuojančių žiurkių pieną. Todėl migalastato patekimo į žindomo kūdikio organizmą galimybės negalima atmesti. Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir į gydymo naudą motinai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą ar nutraukti gydymą Galafold.

Vaisingumas

Galafold poveikis žmonių vaisingumui neištirtas. Taikant gydymą visomis migalastato dozėmis, žiurkių patinams pasireiškė laikinas ir visiškai praeinantis nevaisingumas. Vaisingumas visiškai atsistatė praėjus 4 savaitėms po vaistinio preparato nutraukimo. Panašūs rezultatai nustatyti atlikus ikiklinikinius tyrimus po gydymo kitais iminosacharidais (žr. 5.3 skyrių). Migalastatas neveikė žiurkių patelių vaisingumo.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Galafold gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo charakteristikų santrauka

Dažniausia nepageidaujama reakcija buvo galvos skausmas, kuris pasireiškė maždaug 10 proc. Galafold vartojusių pacientų.

Lentelės forma pateikiamas nepageidaujamų reakcijų sąrašas

Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$), labai retas ($< 1/10\ 000$) ir nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos pagal dažnį mažėjančia tvarka kiekvienoje organų sisteminėje klasėje.

1 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešta atliekant Galafold klinikinius tyrimus

Organų sisteminė klasė	Labai dažnas	Dažnos
Psichikos sutrikimai		Depresija
Nervų sistemos sutrikimai	Galvos skausmas	Parestezija Galvos svaigimas Hipestezija
Ausų ir labirintų sutrikimai		Galvos sukimasis
Širdies sutrikimai		Palpitacijos
Kvėpavimo sistemos, krūtinės 1ąstos ir tarpuplaučio sutrikimai		Dispnėja Epistaksė

Virškinimo trakto sutrikimai		Viduriavimas Pykinimas Pilvo skausmas Vidurių užkietėjimas Išsausėjusi burna Staigiai atsiradęs poreikis tuštintis Dispepsija
Odos ir poodinio audinio sutrikimai		Išbėrimas Pruritas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai		Raumenų spazmai Mialgija Tortikolis Galūnių skausmas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai		Proteinurija
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai		Nuovargis Skausmas
Tyrimai		Padidėjęs kreatinino fosfokinazės kiekis kraujyje Padidėjęs kūno svoris

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Perdozavus rekomenduojama bendroji medicininė priežiūra. Dažniausios nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešta išgėrus iki 1250 mg ir 2000 mg Galafold, buvo atitinkamai galvos skausmas ir galvos svaigimas.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – įvairūs virškinimo traktą ir metabolizmą veikiančys vaistiniai preparatai, ATC kodas – A16AX14.

Fabry liga yra progresuojantis su X chromosoma susijęs lizosominis kaupimo sutrikimas, kuriuo serga ir vyrai, ir moterys. Fabry ligą sukeliančios *GLA* geno mutacijos sukelia lizosominio fermento α -galaktozidazės A (α -Gal A), kuris būtinas glikosfingolipidinio substrato (pvz., GL-3, lizo-Gb₃) metabolizmui, trūkumą. Todėl sumažėjęs α -Gal A aktyvumas siejamas su progresuojančiu substrato kaupimusi pažeidžiamuose organuose ir audiniuose, kuris sukelia su Fabry liga siejamas ligas ir mirties atvejus.

Veikimo mechanizmas

Esant tam tikroms *GLA* mutacijoms, gali gamintis netaisyklingai sulankstytų ir nestabilių mutavusių formų α -Gal A. Migalastatas yra farmakologinis šaperonas, kuris sumodeliuotas taip, kad selektyviai ir grįžtamai stipriai jungtųsi su aktyviomis tam tikrų mutavusių formų α -Gal A vietomis (mutavusių formų α -Gal A genotipai vadinami gydymui pasiduodančiomis mutacijomis). Prisijungus migalastatui, endoplazminiame tinkle šių mutavusių formų α -Gal A stabilizuojama ir sudaromos sąlygos tinkamam jos transportavimui į lizosomas. Jai patekus į lizosomas, atsiskyrus migalastatui atkuriamas α -Gal A aktyvumas, dėl to prasideda GL-3 ir susijusių medžiagų katabolizmas.

Gydymui pasiduodančios ir nepasiduodančios *GLA* mutacijos išvardytos atitinkamai 2-oje ir 3-ioje lentelėse. Informaciją apie *GLA* mutacijas sveikatos priežiūros paslaugų teikėjai taip pat gali rasti adresu www.galafoldamenabilitytable.com.

Išvardyti nukleotidų pakitimai – tai galimi DNR sekos pakitimai, kurie lemia aminorūgščių mutaciją. Aminorūgščių mutacija (baltymų sekos pakitimas) yra svarbu nustatant, ar mutacija pasiduodanti gydymui. Jei dviguba mutacija yra toje pačioje chromosomoje (vyrų ir moterų), gydymą tam pacientui galima taikyti, jeigu dviguba mutacija nurodyta tame pačiame 2-os lentelės langelyje (pvz., D55V/Q57L). Jei dviguba mutacija yra skirtingose chromosomose (tik moterų), tai gydymą tai pacientei galima taikyti, jei bent viena iš tų mutacijų nurodyta 2-oje lentelėje.

2 lentelė. Pasidavimo gydymui Galafold (migalastatu) lentelė

Nukleotido pakitimas	Nukleotido pakitimas	Baltymų sekos pakitimas
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.65T>G	c.T65G	V22G
c.70T>C arba c.70T>A	c.T70C arba c.T70A	W24R
c.70T>G	c.T70G	W24G
c.72G>C arba c.72G>T	c.G72C arba c.G72T	W24C
c.95T>C	c.T95C	L32P
c.97G>C	c.G97C	D33H
c.97G>T	c.G97T	D33Y
c.98A>G	c.A98G	D33G
c.100A>C	c.A100C	N34H
c.100A>G	c.A100G	N34D
c.101A>C	c.A101C	N34T
c.101A>G	c.A101G	N34S
c.102T>G arba c.102T>A	c.T102G arba c.T102A	N34K
c.103G>C arba c.103G>A	c.G103C arba c.G103A	G35R
c.104G>A	c.G104A	G35E
c.104G>C	c.G104C	G35A
c.104G>T	c.G104T	G35V
c.107T>C	c.T107C	L36S
c.107T>G	c.T107G	L36W

2 lentelė. Pasidavimo gydymui Galafold (migalastatu) lentelė

Nukleotido pakitimas	Nukleotido pakitimas	Baltymų sekos pakitimas
c.108G>C arba c.108G>T	c.G108C arba c.G108T	L36F
c.109G>A	c.G109A	A37T
c.110C>T	c.C110T	A37V
c.122C>T	c.C122T	T41I
c.124A>C arba c.124A>T	c.A124C arba 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 arba c.126G>C arba c.126G>T	c.G126A arba c.G126C arba c.G126T	M42I
c.137A>C	c.A137C	H46P
c.142G>C	c.G142C	E48Q
c.152T>A	c.T152A	M51K
c.153G>A arba c.153G>T arba c.153G>C	c.G153A arba c.G153T arba c.G153C	M51I
c.[157A>C; 158A>T]	c.A157C/A158T	N53L
c.157A>G	c.A157G	N53D
c.159C>G arba c.159C>A	c.C159G arba c.C159A	N53K
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>A	c.G167A	C56Y
c.167G>T	c.G167T	C56F
c.170A>G	c.A170G	Q57R
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.184_185insTAG	c.184_185insTAG	S62delinsLA
c.196G>A	c.G196A	E66K
c.197A>G	c.A197G	E66G
c.207C>A arba c.207C>G	c.C207A arba c.C207G	F69L
c.214A>G	c.A214G	M72V
c.216G>A arba c.216G>T arba c.216G>C	c.G216A arba c.G216T arba c.G216C	M72I
c.218C>T	c.C218T	A73V
c.227T>C	c.T227C	M76T
c.239G>A	c.G239A	G80D
c.239G>T	c.G239T	G80V
c.247G>A	c.G247A	D83N
c.253G>A	c.G253A	G85S
c.[253G>A; 254G>A]	c.G253A/G254A	G85N
c.[253G>A; 254G>T; 255T>G]	c.G253A/G254T/T255G	G85M
c.254G>A	c.G254A	G85D
c.261G>C arba c.261G>T	c.G261C arba c.G261T	E87D

2 lentelė. Pasidavimo gydymui Galafold (migalastatu) lentelė

Nukleotido pakitimas	Nukleotido pakitimas	Baltymų sekos pakitimas
c.263A>C	c.A263C	Y88S
c.265C>T	c.C265T	L89F
c.272T>C	c.T272C	I91T
c.286A>G	c.A286G	M96V
c.288G>A arba c.288G>T arba c.288G>C	c.G288A arba c.G288T arba 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.320A>G	c.A320G	Q107R
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.335G>T	c.G335T	R112L
c.337T>A	c.T337A	F113I
c.337T>C arba c.339T>A arba c.339T>G	c.T337C arba c.T339A arba 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 arba c.408T>G	c.T408A arba 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.454T>G	c.T454G	Y152D
c.455A>G	c.A455G	Y152C
c.465T>A arba c.465T>G	c.T465A arba c.T465G	D155E
c.466G>A	c.G466A	A156T
c.466G>T	c.G466T	A156S
c.467C>T	c.C467T	A156V
c.471G>C arba c.471G>T	c.G471C arba c.G471T	Q157H
c.484T>G	c.T484G	W162G
c.493G>C	c.G493C	D165H
c.494A>G	c.A494G	D165G
c.496 497delinsTC	c.496 497delinsTC	L166S

2 lentelė. Pasidavimo gydymui Galafold (migalastatu) lentelė

Nukleotido pakitimas	Nukleotido pakitimas	Baltymų sekos pakitimas
c.496C>G	c.C496G	L166V
c.[496C>G; 497T>G]	c.C496G/T497G	L166G
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 arba c.525C>A	c.C525G arba c.C525A	D175E
c.539T>G	c.T539G	L180W
c.540G>C arba c.540G>T	c.G540C arba c.G540T	L180F
c.548G>A	c.G548A	G183D
c.548G>C	c.G548C	G183A
c.550T>A	c.T550A	Y184N
c.551A>G	c.A551G	Y184C
c.553A>G	c.A553G	K185E
c.559 564dup	c.559 564dup	p.M187 S188dup
c.559A>G	c.A559G	M187V
c.560T>C	c.T560C	M187T
c.561G>T arba c.561G>A arba c.561G>C	c.G561T arba c.G561A arba c.G561C	M187I
c.567G>C arba c.567G>T	c.G567C arba c.G567T	L189F
c.572T>A	c.T572A	L191Q
c.580A>G	c.A580G	T194A
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>A	c.C602A	S201Y
c.602C>T	c.C602T	S201F
c.608A>T	c.A608T	E203V
c.609G>C arba c.609G>T	c.G609C arba c.G609T	E203D
c.610T>G	c.T610G	W204G
c.611G>T	c.G611T	W204L
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

2 lentelė. Pasidavimo gydymui Galafold (migalastatu) lentelė

Nukleotido pakitimas	Nukleotido pakitimas	Baltymų sekos pakitimas
c.644A>G	c.A644G	N215S
c.[644A>G; 937G>T]	c.A644G/G937T	N215S/D313Y
c.644A>T	c.A644T	N215I
c.646T>G	c.T646G	Y216D
c.647A>C	c.A647C	Y216S
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.682A>G	c.A682G	N228D
c.683A>G	c.A683G	N228S
c.687T>A arba c.687T>G	c.T687A arba c.T687G	F229L
c.695T>C	c.T695C	I232T
c.712A>G	c.A712G	S238G
c.713G>A	c.G713A	S238N
c.716T>C	c.T716C	I239T
c.717A>G	c.A717G	I239M
c.720G>C arba c.720G>T	c.G720C arba 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 arba c.729G>T	c.G729C arba 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 arba c.747C>A	c.C747G arba c.C747A	N249K
c.748C>A	c.C748A	Q250K
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 arba c.761-763del	c.760_762delGTT arba c.761_763del	p.V254del
c.769G>C	c.G769C	A257P
c.770C>G	c.C770G	A257G
c.770C>T	c.C770T	A257V
c.772G>C arba c.772G>A	c.G772C arba c.G772A	G258R
c.773G>T	c.G773T	G258V
c.776C>A	c.C776A	P259Q
c.776C>G	c.C776G	P259R

2 lentelė. Pasidavimo gydymui Galafold (migalastatu) lentelė

Nukleotido pakitimas	Nukleotido pakitimas	Baltymų sekos pakitimas
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 arba c.831G>C	c.G831T arba c.G831C	W277C
c.832A>T	c.A832T	N278Y
c.835C>G	c.C835G	Q279E
c.838C>A	c.C838A	Q280K
c.840A>T arba c.840A>C	c.A840T arba c.A840C	Q280H
c.844A>G	c.A844G	T282A
c.845C>T	c.C845T	T282I
c.850A>G	c.A850G	M284V
c.851T>C	c.T851C	M284T
c.860G>T	c.G860T	W287L
c.862G>C	c.G862C	A288P
c.866T>G	c.T866G	I289S
c.868A>C arba c.868A>T	c.A868C arba c.A868T	M290L
c.869T>C	c.T869C	M290T
c.870G>A arba c.870G>C arba c.870G>T	c.G870A arba c.G870C arba 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 arba c.886A>C	c.A886T arba c.A886C	M296L
c.887T>C	c.T887C	M296T
c.888G>A arba c.888G>T arba c.888G>C	c.G888A arba c.G888T arba c.G888C	M296I
c.893A>G	c.A893G	N298S
c.897C>G arba c.897C>A	c.C897G arba c.C897A	D299E
c.898C>T	c.C898T	L300F
c.899T>C	c.T899C	L300P
c.901C>G	c.C901G	R301G

2 lentelė. Pasidavimo gydymui Galafold (migalastatu) lentelė

Nukleotido pakitimas	Nukleotido pakitimas	Baltymų sekos pakitimas
c.902G>A	c.G902A	R301Q
c.902G>C	c.G902C	R301P
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 arba c.924A>C	c.A924T arba 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 arba c.936G>C	c.G936T arba 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.958A>C	c.A958C	N320H
c.959A>T	c.A959T	N320I
c.962A>G	c.A962G	Q321R
c.962A>T	c.A962T	Q321L
c.963G>C arba c.963G>T	c.G963C arba c.G963T	Q321H
c.964G>A	c.G964A	D322N
c.964G>C	c.G964C	D322H
c.966C>A arba c.966C>G	c.C966A arba c.C966G	D322E
c.967C>A	c.C967A	P323T
c.968C>G	c.C968G	P323R
c.973G>A	c.G973A	G325S
c.973G>C	c.G973C	G325R
c.978G>C arba c.978G>T	c.G978C arba c.G978T	K326N
c.979C>G	c.C979G	Q327E
c.980A>T	c.A980T	Q327L
c.983G>C	c.G983C	G328A
c.989A>C	c.A989C	Q330P
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.1013A>T	c.A1013T	E338V
c.1016T>A	c.T1016A	V339E
c.1016T>C	c.T1016C	V339A
c.1027C>A	c.C1027A	P343T
c.1028C>T	c.C1028T	P343L

2 lentelė. Pasidavimo gydymui Galafold (migalastatu) lentelė

Nukleotido pakitimas	Nukleotido pakitimas	Baltymų sekos pakitimas
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 arba c.1074G>C	c.G1074T arba 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.1139C>T	c.C1139T	P380L
c.1153A>G	c.A1153G	T385A
c.1168G>A	c.G1168A	V390M
c.1171A>G	c.A1171G	K391E
c.1172A>C	c.A1172C	K391T
c.1175G>C	c.G1175C	R392T
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.1222A>T	c.A1222T	N408Y
c.1225C>A	c.C1225A	P409T
c.1225C>G	c.C1225G	P409A
c.1225C>T	c.C1225T	P409S
c.1228A>G	c.A1228G	T410A
c.1229C>T	c.C1229T	T410I
c.1232G>A	c.G1232A	G411D
c.1234A>C	c.A1234C	T412P
c.1235C>A	c.C1235A	T412N
c.1253A>G	c.A1253G	E418G
c.1261A>G	c.A1261G	M421V

Gydymui nepasiduodančios mutacijos išvardytos 3-ioje lentelėje toliau.

Skiltyje „Baltymų sekos pakitimas“ NEŽINOMAS reiškia, kad mutacijų sukeltų baltymų sekos pokyčių negalima nustatyti pagal nukleotidų pokyčius ir kad juos reikia nustatyti atliekant bandymus. Tokiais atvejais klausukai šalia esančiuose lenktiniuose skliaustuose rodo, kad tame langelyje nurodyti pokyčiai bandymais nepatvirtinti ir gali būti neteisingi.

3 lentelė. Gydymui Galafold (migalastatu) nepasiduodančios mutacijos.

Nukleotido pakitimas	Nukleotido pakitimas	Baltymų sekos pakitimas
c.1A>C arba c.1A>T	c.A1C arba c.A1T	M1L
c.1A>G	c.A1G	M1V
c.2T>A	c.T2A	M1K
c.2T>C	c.T2C	M1T
c.2T>G	c.T2G	M1R
c.3G>A arba c.3G>T arba c.3G>C	c.G3A arba c.G3T arba 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 arba c.72G>A	c.G71A arba 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>A	c.G127A	G43S
c.127G>C	c.G127C	G43R
c.128G>A	c.G128A	G43D
c.128G>T	c.G128T	G43V
c.131G>A arba c.132G>A	c.G131A arba c.G132A	W44X
c.132G>T arba c.132G>C	c.G132T arba c.G132C	W44C
c.134T>C	c.T134C	L45P
c.134T>G	c.T134G	L45R
c.136C>T	c.C136T	H46Y
c.137A>G	c.A137G	H46R
c.137A>T	c.A137T	H46L
c.[138C>G; 153G>T; 167G>T]	c.C138G/G153T/G167T	H46Q/M51I/C56F

3 lentelė. Gydimui Galafold (migalastatu) nepasiduodančios mutacijos.

Nukleotido pakitimas	Nukleotido pakitimas	Baltymų sekos pakitimas
c.139T>C arba c.139T>A	c.T139C arba c.T139A	W47R
c.139T>G	c.T139G	W47G
c.140G>A arba c.141G>A	c.G140A arba c.G141A	W47X
c.140G>T	c.G140T	W47L
c.141G>C arba c.141G>T	c.G141C arba c.G141T	W47C
c.142G>A	c.G142A	E48K
c.144G>T arba c.144G>C	c.G144T arba c.G144C	E48D
c.145C>A	c.C145A	R49S
c.145C>G	c.C145G	R49G
c.145C>T	c.C145T	R49C
c.146G>C	c.G146C	R49P
c.146G>T	c.G146T	R49L
c.148T>C arba c.150C>G arba c.150C>A	c.T148C arba c.C150G arba c.C150A	F50L
c.149T>G	c.T149G	F50C
c.154T>A arba c.155G>C	c.T154A arba c.G155C	C52S
c.154T>C	c.T154C	C52R
c.154T>G	c.T154G	C52G
c.155G>A	c.G155A	C52Y
c.155G>T	c.G155T	C52F
c.156C>A	c.C156A	C52X
c.156C>G	c.C156G	C52W
c.166T>A arba c.167G>C	c.T166A arba c.G167C	C56S
c.166T>G	c.T166G	C56G
c.168C>A	c.C168A	C56X
c.187T>A arba c.188G>C	c.T187A arba c.G188C	C63S
c.187T>C	c.T187C	C63R
c.188G>A	c.G188A	C63Y
c.194G>C (spėjama sujungimo vieta)	c.G194C (spėjama sujungimo vieta)	NEŽINOMA (S65T)
c.194G>T (spėjama sujungimo vieta)	c.G194T (spėjama sujungimo vieta)	NEŽINOMA (S65I)
c.196G>C	c.G196C	E66Q
c.[196G>C; 334C>T]	c.G196C/C334T	E66Q/R112C
c.[196G>C; 1061T>A]	c.G196C/T1061A	E66Q/I354K
c.202C>T	c.C202T	L68F
c.206T>C	c.T206C	F69S
c.208A>G	c.A208G	M70V
c.215T>G	c.T215G	M72R
c.218C>A	c.C218A	A73E
c.227T>G	c.T227G	M76R
c.228G>C arba c.228G>A arba c.228G>T	c.G228C arba c.G228A arba c.G228T	M76I
c.233C>G arba c.233C>A	c.C233G arba c.C233A	S78X
c.235G>T	c.G235T	E79X
c.241T>C arba c.241T>A	c.T241C arba c.T241A	W81R
c.242G>A arba c.243G>A	c.G242A arba c.G243A	W81X
c.242G>C	c.G242C	W81S
c.243G>T arba c.243G>C	c.G243T arba c.G243C	W81C
c.244A>T	c.A244T	K82X

3 lentelė. Gydimui Galafold (migalastatu) nepasiduodančios mutacijos.

Nukleotido pakitimas	Nukleotido pakitimas	Baltymų sekos pakitimas
c.254G>T	c.G254T	G85V
c.256T>C	c.T256C	Y86H
c.256T>G	c.T256G	Y86D
c.257A>G	c.A257G	Y86C
c.258T>G arba c.258T>A	c.T258G arba 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>A	c.G274A	D92N
c.274G>C	c.G274C	D92H
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 arba c.279C>A	c.C279G arba c.C279A	D93E
c.280T>A arba c.281G>C	c.T280A arba c.G281C	C94S
c.[280T>A; 281G>C]	c.T280A/G281C	C94T
c.280T>G	c.T280G	C94G
c.281G>A	c.G281A	C94Y
c.281G>T	c.G281T	C94F
c.283T>G	c.T283G	W95G
c.284G>A arba c.285G>A	c.G284A arba c.G285A	W95X
c.284G>C	c.G284C	W95S
c.284G>T	c.G284T	W95L
c.285G>T arba c.285G>C	c.G285T arba c.G285C	W95C
c.295C>T	c.C295T	Q99X
c.299G>A	c.G299A	R100K
c.299G>C	c.G299C	R100T
c.305C>G arba c.305C>A	c.C305G arba c.C305A	S102X
c.307G>C	c.G307C	E103Q
c.307G>T	c.G307T	E103X
c.317T>G	c.T317G	L106R
c.319C>T	c.C319T	Q107X
c.320A>T	c.A320T	Q107L
c.331C>T	c.C331T	Q111X
c.334C>A	c.C334A	R112S
c.334C>T	c.C334T	R112C
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.358C>G	c.C358G	L120V
c.[358C>T; 359T>C]	c.C358T/T359C	L120S

3 lentelė. Gydimui Galafold (migalastatu) nepasiduodančios mutacijos.

Nukleotido pakitimas	Nukleotido pakitimas	Baltymų sekos pakitimas
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 arba c.369T>A	c.T369G arba c.T369A	Y123X
c.371T>A	c.T371A	V124D
c.374A>C	c.A374C	H125P
c.[374A>T; 383G>A]	c.A374T/G383A	H125L/G128E
c.379A>T	c.A379T	K127X
c.383G>T	c.G383T	G128V
c.386T>C	c.T386C	L129P
c.388A>G	c.A388G	K130E
c.389A>G	c.A389G	K130R
c.392T>A	c.T392A	L131Q
c.392T>C	c.T392C	L131P
c.394G>A arba c.394G>C	c.G394A arba 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 arba c.402T>A	c.T402G arba c.T402A	Y134X
c.406G>C	c.G406C	D136H
c.406G>T	c.G406T	D136Y
c.412G>A arba c.412G>C	c.G412A arba 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 arba c.439G>C	c.G439A arba c.G439C	G147R
c.440G>A	c.G440A	G147E
c.442A>C arba c.444T>A arba c.444T>G	c.A442C arba c.T444A arba c.T444G	S148R
c.443G>A	c.G443A	S148N
c.453C>G arba c.453C>A	c.C453G arba c.C453A	Y151X
c.456C>A arba c.456C>G	c.C456A arba c.C456G	Y152X
c.463G>C	c.G463C	D155H
c.467C>A	c.C467A	A156D
c.469C>T	c.C469T	Q157X
c.484T>C arba c.484T>A	c.T484C arba c.T484A	W162R
c.485G>A arba c.486G>A	c.G485A arba c.G486A	W162X
c.485G>T	c.G485T	W162L
c.486G>C arba c.486G>T	c.G486C arba c.G486T	W162C
c.488G>T	c.G488T	G163V
c.491T>G	c.T491G	V164G

3 lentelė. Gydimui Galafold (migalastatu) nepasiduodančios mutacijos.

Nukleotido pakitimas	Nukleotido pakitimas	Baltymų sekos pakitimas
c.493G>T	c.G493T	D165Y
c.494A>T	c.A494T	D165V
c.497T>C	c.T497C	L166P
c.500T>A	c.T500A	L167Q
c.500T>C	c.T500C	L167P
c.502A>C	c.A502C	K168Q
c.503A>G	c.A503G	K168R
c.504A>C arba c.504A>T	c.A504C arba 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>A arba c.515G>C	c.T514A arba c.G515C	C172S
c.514T>C	c.T514C	C172R
c.514T>G	c.T514G	C172G
c.515G>A	c.G515A	C172Y
c.515G>T	c.G515T	C172F
c.516T>G	c.T516G	C172W
c.519C>A arba c.519C>G	c.C519A arba c.C519G	Y173X
c.522T>A	c.T522A	C174X
c.523G>A	c.G523A	D175N
c.530T>A	c.T530A	L177X
c.547G>A (spėjama sujungimo vieta)	c.G547A (spėjama sujungimo vieta)	NEŽINOMA (G183S)
c.548G>T	c.G548T	G183V
c.550T>G	c.T550G	Y184D
c.552T>A arba c.552T>G	c.T552A arba 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 arba c.588A>C	c.A588T arba c.A588C	R196S
c.601T>C	c.T601C	S201P
c.604T>C	c.T604C	C202R
c.[604T>C; 644A>G]	c.T604C/A644G	p.C202R/N215S
c.605G>A	c.G605A	C202Y
c.606T>G	c.T606G	C202W
c.607G>A	c.G607A	E203K
c.610T>C arba c.610T>A	c.T610C arba c.T610A	W204R
c.611G>A arba 612G>A	c.G611A arba G612A	W204X
c.612G>T arba c.612G>C	c.G612T arba c.G612C	W204C
c.614C>G	c.C614G	P205R
c.617T>C	c.T617C	L206P
c.620A>G	c.A620G	Y207C
c.626G>A	c.G626A	W209X
c.634C>T	c.C634T	Q212X

3 lentelė. Gydimui Galafold (migalastatu) nepasiduodančios mutacijos.

Nukleotido pakitimas	Nukleotido pakitimas	Baltymų sekos pakitimas
c.639G>A (spėjama sujungimo vieta)	c.G639A (spėjama sujungimo vieta)	NEŽINOMA
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 arba c.648T>G	c.T648A arba c.T648G	Y216X
c.658C>T	c.C658T	R220X
c.661C>T	c.C661T	Q221X
c.666C>A arba c.666C>G	c.C666A arba c.C666G	Y222X
c.667T>A arba c.668G>C	c.T667A arba c.G668C	C223S
c.667T>C	c.T667C	C223R
c.667T>G	c.T667G	C223G
c.668G>A	c.G668A	C223Y
c.668G>T	c.G668T	C223F
c.670A>G	c.A670G	N224D
c.674A>G	c.A674G	H225R
c.676T>C arba c.676T>A	c.T676C arba c.T676A	W226R
c.677G>A arba c.678G>A	c.G677A arba c.G678A	W226X
c.678G>T arba c.678G>C	c.G678T arba c.G678C	W226C
c.679C>T	c.C679T	R227X
c.680G>A	c.G680A	R227Q
c.680G>C	c.G680C	R227P
c.680G>T	c.G680T	R227L
c.688G>A	c.G688A	A230T
c.691G>A	c.G691A	D231N
c.691G>T	c.G691T	D231Y
c.692A>C	c.A692C	D231A
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>G	c.A701G	D234G
c.701A>T	c.A701T	D234V
c.702T>G arba c.702T>A	c.T702G arba c.T702A	D234E
c.704C>A	c.C704A	S235Y
c.704C>G	c.C704G	S235C
c.704C>T	c.C704T	S235F
c.706T>C arba c.706T>A	c.T706C arba c.T706A	W236R
c.706T>G	c.T706G	W236G
c.707G>A arba c.708G>A	c.G707A arba c.G708A	W236X
c.707G>T	c.G707T	W236L
c.708G>C arba c.708G>T	c.G708C arba c.G708T	W236C
c.712A>C arba c.714T>A arba c.714T>G	c.A712C arba c.T714A arba c.T714G	S238R
c.718A>T	c.A718T	K240X
c.734G>A arba c.735G>A	c.G734A arba 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

3 lentelė. Gydimui Galafold (migalastatu) nepasiduodančios mutacijos.

Nukleotido pakitimas	Nukleotido pakitimas	Baltymų sekos pakitimas
c.770C>A	c.C770A	A257D
c.778G>C arba c.778G>A	c.G778C arba c.G778A	G260R
c.782G>A	c.G782A	G261D
c.782G>T	c.G782T	G261V
c.784T>A arba c.784T>C	c.T784A arba c.T784C	W262R
c.785G>A arba c.786G>A	c.G785A arba c.G786A	W262X
c.785G>T	c.G785T	W262L
c.786G>C arba c.786G>T	c.G786C arba c.G786T	W262C
c.789T>A arba c.789T>G	c.T789A arba c.T789G	N263K
c.[790G>T; 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>A	c.G796A	D266N
c.796G>C	c.G796C	D266H
c.796G>T	c.G796T	D266Y
c.797A>C	c.A797C	D266A
c.797A>G	c.A797G	D266G
c.797A>T	c.A797T	D266V
c.798T>A arba c.798T>G	c.T798A arba c.T798G	D266E
c.800T>G	c.T800G	M267R
c.801G>A (spėjama sujungimo vieta)	c.G801A (spėjama sujungimo vieta)	NEŽINOMA (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.815A>T	c.A815T	N272I
c.816C>A arba c.816C>G	c.C816A arba c.C816G	N272K
c.817T>C arba c.819T>A arba c.819T>G	c.T817C arba c.T819A arba 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 arba c.831G>A	c.G830A arba c.G831A	W277X
c.834T>G arba c.834T>A	c.T834G arba c.T834A	N278K
c.835C>A	c.C835A	Q279K
c.835C>T	c.C835T	Q279X
c.836A>G	c.A836G	Q279R
c.[836A>T; 902G>A]	c.A836T/902G>A	Q279L/R301Q
c.837G>C arba c.837G>T	c.G837C arba c.G837T	Q279H
c.838C>T	c.C838T	Q280X

3 lentelė. Gydimui Galafold (migalastatu) nepasiduodančios mutacijos.

Nukleotido pakitimas	Nukleotido pakitimas	Baltymų sekos pakitimas
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 arba c.859T>A	c.T859C arba c.T859A	W287R
c.859T>G	c.T859G	W287G
c.860G>A arba c.861G>A	c.G860A arba c.G861A	W287X
c.861G>C arba c.861G>T	c.G861C arba 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 arba c.881T>A	c.T881G arba c.T881A	L294X
c.890C>G	c.C890G	S297C
c.890C>T	c.C890T	S297F
c.892A>C	c.A892C	N298H
c.894T>G arba c.894T>A	c.T894G arba 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 arba c.960T>A	c.T960G arba 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.980A>G	c.A980G	Q327R
c.982G>A arba c.982G>C	c.G982A arba c.G982C	G328R
c.982G>T	c.G982T	G328W
c.983G>A	c.G983A	G328E

3 lentelė. Gydimui Galafold (migalastatu) nepasiduodančios mutacijos.

Nukleotido pakitimas	Nukleotido pakitimas	Baltymų sekos pakitimas
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 arba c.1018T>A	c.T1018C arba c.T1018A	W340R
c.1019G>A arba c.1020G>A	c.G1019A arba c.G1020A	W340X
c.1019G>C	c.G1019C	W340S
c.1021G>A	c.G1021A	E341K
c.1021G>T	c.G1021T	E341X
c.1022A>G	c.A1022G	E341G
c.1023A >C arba c.1023A>T	c.A1023C arba 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 arba c.1034C>A	c.C1034G arba c.C1034A	S345X
c.1042G>C	c.G1042C	A348P
c.1045T>C arba c.1045T>A	c.T1045C arba c.T1045A	W349R
c.1046G>A arba c.1047G>A	c.G1046A arba 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 arba c.1065C>G	c.C1065A arba c.C1065G	N355K
c.[1067G>A; 1078G>C]	c.G1067A/G1078C	R356Q/G360R
c.1069C>T	c.C1069T	Q357X
c.1072G>A	c.G1072A	E358K
c.1081G>A arba c.1081G>C	c.G1081A arba c.G1081C	G361R
c.1081G>T	c.G1081T	G361X
c.1088G>C	c.G1088C	R363P
c.1095T>A arba c.1095T>G	c.T1095A arba 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.1124G>T	c.G1124T	G375V
c.1130C>A	c.C1130A	A377D
c.1132T>C	c.T1132C	C378R
c.1133G>A	c.G1133A	C378Y
c.1133G>C	c.G1133C	C378S
c.1133G>T	c.G1133T	C378F
c.1144T>C	c.T1144C	C382R
c.1145G>A	c.G1145A	C382Y
c.1146C>G	c.C1146G	C382W

3 lentelė. Gydimui Galafold (migalastatu) nepasiduodančios mutacijos.

Nukleotido pakitimas	Nukleotido pakitimas	Baltymų sekos pakitimas
c.1147T>C arba c.1149C>G arba c.1149C>A	c.T1147C arba c.C1149G arba 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.1160T>C	c.T1160C	L387P
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.1187T>A	c.T1187A	F396Y
c.1192G>T	c.G1192T	E398X
c.1193A>C	c.A1193C	E398A
c.1196G>A arba c.1197G>A	c.G1196A arba c.G1197A	W399X
c.1196G>C	c.G1196C	W399S
c.1202C>G arba c.1202C>A	c.C1202G arba 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.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.1247_1248CT>AA	c.C1247A/T1248A	L417K
c.1247A>C	c.A1247C	Q416P
c.1250T>C	c.T1250C	L417P
c.1250T>G	c.T1250G	L417R
c.1288T>C	c.T1288C	X430Q
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.123_126dupCATG	c.123_126dupCATG	p.G43Hfs*13
c.123delC	c.123delC	p.T41fs*79
c.124_125del	c.124_125del	p.M42Gfs*12
c.125_137del	c.125_137del	p.M42Tfs*74
c.134_138delTGCACinsGCTCG	c.134_138delTGCACinsGCTCG	L45R/H46S

3 lentelė. Gydimui Galafold (migalastatu) nepasiduodančios mutacijos.

Nukleotido pakitimas	Nukleotido pakitimas	Baltymų sekos pakitimas
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
c.210insT	c.210insT	p.E71X
c.214delA	c.214delA	p.M72Wfs*47
c.256delT	c.256delT	p.Y88Mfs*42
c.259_276del	c.259_276del	p.87_92del
c.267_268dupCT	c.267_268dupCT	p.C90Sfs*31
c.270delC	c.270delC	p.C90X
c.281_286delinsT	c.281_286delinsT	p.C94Ffs*26
c.290delC	c.290delC	p.A97Vfs*22
c.297_298del	c.297_298del	p.Q99fs*22
c.297_300delAAGA	c.297_300delAAGA	p.Q99fs*19
c.305delC	c.305delC	p.S102X
c.317_327del	c.317_327del	p.S102fs*16
c.323_324insCAGA	c.323_324insCAGA	p.D109Rfs*14
c.336del18	c.336del18	p.I13del6aa
c.354_368del	c.354_368del	p.Q119_Y123del
c.354_368del15	c.354_368del15	Q119_Y123del15
c.358del6	c.358del6	p.I20del2aa/L120H
c.363delT	c.363delT	p.A121fs*8
c.402delT	c.402delT	p.Y134X
c.409delG	c.409delG	p.V137Lfs*27
c.413dupG	c.413dupG	p.G138fs*2
c.421delA	c.421delA	p.T141Pfs*23
c.426dupC	c.426dupC	p.A143Rfs*13
c.428dupC	c.428dupC	p.G144Qfs*12
c.452delA	c.452delA	p.Y151Sfs*13
c.457_459del	c.457_459del	p.I53delD
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.I52insD
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.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
c.646delT	c.646delT	p.Y216Ifs*23
c.646dupT	c.646dupT	p.Y216Lfs*15

3 lentelė. Gydimui Galafold (migalastatu) nepasiduodančios mutacijos.

Nukleotido pakitimas	Nukleotido pakitimas	Baltymų sekos pakitimas
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.719delA	c.719delA	p.K240Rfs*29
c.719dupA	c.719dupA	p.K240fs*9
c.722delG	c.722delG	p.S241fs*27
c.723dupT	c.723dupT	p.I242Yfs*8
c.732delC	c.732delC	p.D244fs*24
c.736_739delinsCAA	c.736_739delinsCAA	p.T246Qfs*21
c.741ins9	c.741ins9	p.247ins3
c.744_745del	c.744_745del	p.F248Lfs*6
c.744delT	c.744delT	p.F248Lfs*20
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	NEŽINOMA
c.803_806delTAGT	c.803_806delTAGT	p.L268X
c.807delG	c.807delG	p.V269fs*12
c.833_845del	c.833_845del	p.W277fs*34
c.833delA	c.833delA	p.N278Ifs*3
c.833dupA	c.833dupA	p.N278Kfs*20
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.931dupC	c.931dupC	p.L311Pfs*4
c.941_961del	c.941_961del	p.D315_Q321del
c.946_954dup	c.946_954dup	p.V316_A318dup
c.946_966del	c.946_966del	p.V316_D322del
c.946delG	c.946delG	p.V316X

3 lentelė. Gydimui Galafold (migalastatu) nepasiduodančios mutacijos.

Nukleotido pakitimas	Nukleotido pakitimas	Baltymų sekos pakitimas
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.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
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.1124_1129del	c.1124_1129del	G375_V376del
c.1129_1140dup	c.1129_1140dup	A377_P380dup
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

3 lentelė. Gydimui Galafold (migalastatu) nepasiduodančios mutacijos.

Nukleotido pakitimas	Nukleotido pakitimas	Baltymų sekos pakitimas
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_1183dup	c.1181_1183dup	L394_G395insV
c.1181_1192del	c.1181_1192del	p.L394_E398delinsQ
c.1187delT	c.1187delT	p.F396Sfs*7
c.1187dupT	c.1187dupT	p.F396fs*2
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	NEŽINOMA
c.1209_1211del	c.1209_1211del	p.404delR
c.1223delA	c.1223delA	p.N408Ifs*9
c.1226_1231del	c.1226_1231del	p.409_410delinsR
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
g.941_5845del	c.1-179_369+577del	p.?(Exon1_2del)
g.2594_10904dup	c.195-2500_999+197dup	NEŽINOMA
g.2934_6378del	c.194+1561_370-891del	NEŽINOMA (E66_Y123del; del Exon2?)
g.2979_6442del	c.194+1606_369+1174del	NEŽINOMA (E66_Y123del; del Exon2)
g.3260_6410del	c.194+1887_370-859del	NEŽINOMA (E66_Y123del; del Exon2?)
g.3396_6012del	c.194+2023_370-1257del	NEŽINOMA (E66_Y123del; del Exon2?)
g.3422_6041delinsCG	c.194+2049_369+773del2620ins CG	NEŽINOMA
g.5052_5079del28	g.5052_5079del28	NEŽINOMA
g.5106_5919delins231	c.207_369+651del814ins231	NEŽINOMA (del Exon2?)
g.5271_9366del4096insT	c.369+3_639+954del3129insT	NEŽINOMA (del Exon3 ir 4?)
g.6009_9741del	c.369+741_640-390del	NEŽINOMA (del Exon3 ir 4?)
g.6547_9783del	c.369+1279_640-348del	NEŽINOMA (del Exon3 ir 4?)
g.6736_11545del	c.370-533_c.1290+277del	NEŽINOMA (del Exon3_7?)
g.7086_7487del	c.370-183_547+41del	NEŽINOMA (del Exon3?)

3 lentelė. Gydimui Galafold (migalastatu) nepasiduodančios mutacijos.

Nukleotido pakitimas	Nukleotido pakitimas	Baltymų sekos pakitimas
g.[10237_11932del; 11933_12083inv; 12084_12097del]	g.10237_11932del/11933_12083i nv/12084_12097del	NEŽINOMA
g.>5.5kbdel to 3UTR	c.?_?del	NEŽINOMA (delExon3 3'UTR?)
g.?_?del	c.?_?	NEŽINOMA (del Exon1 2?)
g.?_?del	c.195-?_547+?del	NEŽINOMA (del Exon2 3?)
g.?_?del	c.?_?del	NEŽINOMA (del Exon5 7?)
g.?_?dup	c.?_?dup	NEŽINOMA (Exon2 4dup?)
IVS1+2T>C	c.194+2T>C	NEŽINOMA
IVS1+39delAT	c.194+39delAT	NEŽINOMA
IVS1-1G>A	c.195-1G>A	NEŽINOMA
IVS1-1G>T	c.195-1G>T	NEŽINOMA
IVS1-2A>G	c.195-2A>G	NEŽINOMA
IVS1-2A>G; IVS1-49T>C	c.195-2A>G/195-49T>C	NEŽINOMA
IVS2+1G>A	c.369+1G>A	NEŽINOMA
IVS2+1G>T	c.369+1G>T	NEŽINOMA
IVS2+2T>G	c.369+2T>G	NEŽINOMA
IVS2-2A>G	c.370-2A>G	NEŽINOMA
IVS3+1G>A	c.547+1G>A	NEŽINOMA
IVS3+1G>C	c.547+1G>C	NEŽINOMA
IVS3+1G>T	c.547+1G>T	NEŽINOMA
IVS3-1G>A	c.548-1G>A	NEŽINOMA
IVS3-1G>C	c.548-1G>C	NEŽINOMA
IVS3-1G>T	c.548-1G>T	NEŽINOMA
IVS3-2A>G	c.548-2A>G	NEŽINOMA
IVS3-162A>T	c.548-162A>T	NEŽINOMA
IVS4+1G>A	c.639+1G>A	NEŽINOMA
IVS4+1G>C	c.639+1G>C	NEŽINOMA
IVS4+4A>T	c.639+4A>T	NEŽINOMA
IVS4+861C>T	c.639+861C>T	NEŽINOMA
IVS4+919G>A	c.639+919G>A	NEŽINOMA
IVS4-1G>A	c.640-1G>A	NEŽINOMA
IVS4-1G>T	c.640-1G>T	NEŽINOMA
IVS4-2A>T	c.640-2A>T	NEŽINOMA
IVS4-3C>G	c.640-3C>G	NEŽINOMA
IVS4-4A>C	c.640-4A>C	NEŽINOMA
IVS4-11T>A	c.640-11T>A	NEŽINOMA
IVS4-859C>T	c.640-859C>T	NEŽINOMA
IVS5+1G>T	c.801+1G>T	NEŽINOMA
IVS5+2T>C	c.801+2T>C	NEŽINOMA
IVS5+3A>G	c.801+3A>G	NEŽINOMA
IVS5+3A>T	c.801+3A>T	NEŽINOMA
IVS5+4A>G	c.801+4A>G	NEŽINOMA
IVS5-2A>G	c.802-2A>G	NEŽINOMA

3 lentelė. Gydimui Galafold (migalastatu) nepasiduodančios mutacijos.

Nukleotido pakitimas	Nukleotido pakitimas	Baltymų sekos pakitimas
IVS6+1G>T	c.999+1G>T	NEŽINOMA
IVS6+2T>C	c.999+2T>C	NEŽINOMA
IVS6-1G>A	c.1000-1G>A	NEŽINOMA
IVS6-1G>C	c.1000-1G>C	NEŽINOMA
IVS6-2A>G	c.1000-2A>G	NEŽINOMA
IVS6-2A>T	c.1000-2A>T	NEŽINOMA
IVS6-10G>A; IVS6-22C>T	c.1000-10G>A/1000-22C>T	NEŽINOMA

NP GAL 0719

Bandymai atlikti ne su visomis mutacijomis.

Farmakodinaminis poveikis

Taikant gydymą Galafold 2 fazės farmakodinaminių tyrimų metu, dažniausiai daugumai pacientų padidėdavo endogeninės α -Gal A aktyvumas baltuosiuose kraujo kūneliuose (BKK), taip pat odoje ir inkstuose. Pacientams, kuriems nustatytos gydymui pasiduodančios mutacijos, paprastai sumažėdavo GL-3 kiekis šlapime ir inkstų intersticinio audinio kapiliaruose.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Galafold klinikinis veiksmingumas ir saugumas buvo vertinami atliekant du pagrindinius 3 fazės tyrimus, taip pat dviejuose atviro gydymo modelio (AGM) tyrimo tęsinuose. Visi pacientai kas antrą dieną vartojo rekomenduojamą Galafold 123 mg dozę.

Pirmasis 3 fazės tyrimas (ATTRACT) buvo atsitiktinių imčių, atviras, palyginamasis tyrimas, kurio metu Galafold veiksmingumas ir saugumas buvo lyginamas su kitos veikliosios medžiagos, pakaitinės fermentų terapijos (PFT) vaisto (agalzidazės beta, agalzidazės alfa) veiksmingumu ir saugumu; tyrime dalyvavo 52 Fabry liga sergantys vyrai ir moterys, kurie prieš tyrimą vartojo PFT vaistinių preparatų ir kuriems buvo nustatytos gydymui pasiduodančios mutacijos (PFT vaistiniais preparatais gydytų pacientų tyrimas). Tyrimas buvo suskirstytas į du laikotarpius. Per pirmąjį laikotarpį (18 mėnesių trukmės) PFT vaistiniais preparatais gydytiems pacientams atsitiktinės atrankos būdu buvo paskirta pereiti nuo PFT prie Galafold arba toliau vartoti PFT. Antrasis laikotarpis buvo pasirinktinis 12 mėnesių trukmės atviras tęstinis laikotarpis, per kurį visiems tiriamiesiems buvo skiriama Galafold.

Antrasis 3 fazės tyrimas (FACETS) buvo 6 mėnesių trukmės, atsitiktinių imčių, abipusiai aklas, placebo kontroliuojamas tyrimas (toks modelis taikytas 6 mėnesius), kuris buvo pratęstas dar 18 mėnesių, taikant atviro gydymo modelį; šiuo tyrimu siekta įvertinti Galafold veiksmingumą ir saugumą gydant 50 Fabry liga sergančių vyrų ir moterų, kuriems anksčiau nebuvo taikytas gydymas PFT vaistiniais preparatais arba kuriems anksčiau buvo taikytas gydymas PFT vaistiniais preparatais, bet jis buvo nutrauktas prieš ne mažiau kaip 6 mėnesius ir kuriems buvo nustatytos gydymui pasiduodančios mutacijos (PFT vaistiniais preparatais negydytų pacientų tyrimas).

Į pirmą AGM tyrimą (AT1001-041), kuris yra baigtas, buvo įtraukti pacientai iš 2 fazės ir 3 fazės tyrimų. Tyrimą AT1001-041 baigusiu pacientų vidutinė Galafold vartojimo kas antrą dieną rinkoje esančia 123 mg doze trukmė buvo 3,57 ($\pm 1,23$) metų ($n=85$). Ilgiausia trukmė buvo 5,6 metų.

Į antrą AGM tyrimą (AT1001-042), kuris vis dar tebevyksta, įtraukti tiek pacientai, perėję iš AGM tyrimo AT1001-041, tiek ir tiesiogiai iš 3 fazės tyrimo ATTRACT.

Inkstų veikla

PFT vaistiniais preparatais gydytų pacientų tyrimo metu taikant gydymą Galafold inkstų funkcija išliko stabili iki 18 mėnesių. Anualizuotas aaGFG_{CKD-EPI} (angl. *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*, CKD-EPI) pokyčio vidurkis buvo -0,40 ml/min/1,73 m² (95 proc. pasikliautinasis intervalas (PI): -2,272, 1,478; n=34) Galafold grupėje, palyginti su -1,03 mL/min/1,73 m² (95 proc. PI: -3,636, 1,575; n=18) PFT grupėje. 30 mėnesių Galafold vartojusiems pacientams anualizuotas aaGFG_{CKD-EPI} pokyčio vidurkis nuo gydymo pradžios buvo -1,72 mL/min/1,73 m² (95 proc. PI: -2,653, -0,782; n=31).

PFT vaistiniais preparatais negydytų pacientų tyrimo ir jo tęsinio pagal atviro gydymo modelį metu taikant gydymą Galafold inkstų funkcija išliko stabili iki 5 metų. Po vidutiniškai 3,4 metų anualizuotas aaGFG_{CKD-EPI} pokyčio vidurkis buvo -0,74 ml/min/1,73 m² (95 proc. PI: -1,89, 0,40; n=41). Per pirmus 6 placebo kontroliuojamo tyrimo mėnesius kliniškai reikšmingų skirtumų nenustatyta.

Kairiojo skilvelio masės indeksas (KSMi)

Atliekant FTP vaistiniais preparatais gydytų pacientų tyrimą, po 18 gydymo Galafold mėnesių nustatytas statistiškai reikšmingas KSMi sumažėjimas ($p < 0,05$). Pradinio įvertinimo vertės: 95,3 g/m² „Galafold“ pogrupyje ir 92,9 g/m² „ERT“ pogrupyje, o KSMi rodiklio vidutinis pokytis nuo pradinio įvertinimo vertės 18 mėnesių: -6,6 (95 proc. PI: -11,0, -2,1; n=31) „Galafold“ pogrupyje ir -2,0 (95 proc. PI: -11,0, 7,0; n=13) „ERT“ pogrupyje. KSMi pokytis nuo gydymo pradžios iki 18-o mėnesio pacientams, kuriems diagnozuota kairiojo skilvelio hipertrofija (moterų pradinis KSMi > 95 g/m², vyrų $- > 115$ g/m²), buvo -8,4 (95 proc. PI: -15,7, 2,6; n=13) migalastato grupėje ir 4,5 (95 proc. PI: -10,7, 18,4; n=5) – PFT grupėje. 30 mėnesių pavartojus Galafold, vidutinis KSMi pokytis nuo gydymo pradžios buvo -3,8 (95 proc. PI: -8,9, 1,3; n=28), o vidutinis KSMi pokytis nuo gydymo pradžios pacientams, kuriems gydymo pradžioje diagnozuota kairiojo skilvelio hipertrofija, buvo -10,0 (95 proc. PI: -16,6, -3,3; n=10).

PFT vaistais negydytų pacientų tyrimo metu vartojant Galafold, nustatytas statistiškai reikšmingas KSMi sumažėjimas ($p < 0,05$); vidutinis KSMi pokytis nuo gydymo pradžios iki 18–24-o mėnesio buvo -7,7 (95 proc. PI: -15,4, -0,01; n=27). Po kontrolinio laikotarpio AGM tyrimo tęsinyje vidutinis KSMi pokytis nuo gydymo pradžios iki 36-o mėnesio buvo -8,3 (95 proc. PI: -17,1, 0,4; n=25), o iki 48-o mėnesio buvo -9,1 (95 proc. PI: -20,3, 2,0; n=18). Vidutinis KSMi pokytis nuo gydymo pradžios iki 18–24-o mėnesio pacientams, kuriems gydymo pradžioje diagnozuota kairiojo skilvelio hipertrofija (moterų pradinis KSMi > 95 g/m², vyrų $- > 115$ g/m²), buvo -18,6 (95 proc. PI: -38,2, 1,0; n=8). Po kontrolinio laikotarpio AGM tyrimo tęsinyje pacientams, kuriems gydymo pradžioje diagnozuota kairiojo skilvelio hipertrofija, vidutinis KSMi pokytis nuo gydymo pradžios iki 36-o mėnesio buvo -30,0 (95 proc. PI: -57,9, -2,2; n=4), o iki 48-o mėnesio buvo -33,1 (PI: -60,9, -5,4; n=4). Per pirmus 6 placebo kontroliuojamo tyrimo mėnesius kliniškai reikšmingų KSMi skirtumų nenustatyta.

Ligos pagrindas

Atliekant PFT vaistiniais preparatais gydytų pacientų tyrimą, lizo-Gb₃ kiekis pacientų, kuriems buvo nustatytos gydymui pasiduodančios mutacijos ir kuriems 30 tyrimo mėnesių buvo skiriama Galafold, kraujo plazmoje šiek tiek padidėjo, bet išliko nedidelis. Lizo-Gb₃ kiekis pacientų, kuriems buvo taikoma PFT, kraujo plazmoje taip pat išliko nedidelis iki 18 mėnesių.

Atliekant PFT vaistiniais preparatais negydytų pacientų tyrimą, vartojant Galafold, lizo-Gb₃ koncentracija pacientų, kuriems buvo nustatytos gydymui pasiduodančios mutacijos, kraujo plazmoje ir GL-3 inkliuzų kiekis jų inkstų intersticinio audinio kapiliaruose sumažėjo statistiškai reikšmingai. Pacientams, kurie 1 etape atsitiktinės atrankos būdu buvo priskirti prie Galafold grupės, po 6 mėnesių buvo nustatytas statistiškai reikšmingai didesnis sumažėjimas GL-3 kaupimosi intersticinio audinio kapiliaruose vidurkis (-0,25±0,10; -39 proc.), palyginti su vartojusiais placebo (+0,07 ± 0,13; +14 proc.) ($p=0,008$). Pacientams, kurie 1 etape atsitiktinės atrankos būdu buvo priskirti prie placebo grupės, o po 6 mėnesių perėjo prie gydymo Galafold (2 etape), 12-ą mėnesį taip pat nustatytas statistiškai reikšmingas GL-3 inkliuzų kiekio intersticinio audinio kapiliaruose sumažėjimas (-0,33±0,15; -58 proc.) ($p=0,014$). Per 12 mėnesių gydymo Galafold laikotarpį stebėtas kokybinis GL-3 kiekio mažėjimas kelių rūšių inkstų ląstelėse: podocituose, mesangialinėse ląstelėse ir glomerulų endotelio ląstelėse.

Bendri klinikiniai gydymo rezultatai

Po PFT vaistiniais preparatais gydytų pacientų tyrimo atlikus bendrų klinikinių gydymo rezultatų analizę (į ją įtraukti inkstų, širdies ir galvos smegenų kraujagyslių reiškiniai ar mirties atvejai), nustatyta, kad per 18 mėnesių Galafold gydymo grupėje tokie reiškiniai pasireiškė 29 proc. pacientų, palyginti su 44 proc. pacientų PFT grupėje. Reiškinų dažnis pacientams, 30 mėnesių gydytiems Galafold (32 proc.), buvo panašus į 18 mėnesių laikotarpio.

Pacientų atliktas gydymo rezultatų vertinimas – virškinimo trakto simptomų vertinimo skalė

Po PFT vaistiniais preparatais negydytų pacientų tyrimo atlikus virškinimo trakto simptomų vertinimo skalės analizes, nustatyta, kad palyginti su placebo, taikant gydymą Galafold, nuo gydymo pradžios iki 6-o mėnesio statistiškai reikšmingai ($p < 0,05$) pagerėjo su viduriavimu ir refliuksu susiję pacientų, kurie jautė simptomus gydymo pradžioje, vertinimai. AGM tyrimo tęsinio metu statistiškai reikšmingai ($p < 0,05$), palyginti su gydymo pradžia, pagerėjo vertinimai, susiję su viduriavimu ir virškinimo sutrikimu, taip pat pastebėta su vidurių užkietėjimu susijusių vertinimų gerėjimo tendencija.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įsipareigojimą pateikti Galafold tyrimų su viena ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių gydant Fabry ligą rezultatus (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Absolūtus per burną suvartotos arba per 2 val. į veną sulašintos vienos 150 mg migalastato hidroklorido dozės biologinis įsisavinamumas (AUC) buvo maždaug 75 proc. Išgėrus vieną 150 mg migalastato hidroklorido tirpalo dozę, didžiausia vaistinio preparato koncentracija kraujyje susidarė per maždaug 3 valandas. Iš migalastato ekspozicijos kraujyje (AUC_{0-∞}) ir C_{max} matyti, kad šių rodiklių didėjimas buvo proporcingas geriamojo migalastato hidroklorido dozės didėjimui nuo 50 iki 1 250 mg.

Migalastato išgėrus valgant riebų patiekalą, likus valandai iki suvalgant riebų ar lengvai virškinamą patiekalą arba praėjus valandai po lengvo patiekalo, vidutinė bendra migalastato ekspozicija (AUC_{0-∞}) buvo reikšmingai mažesnė (37–42 proc.), nei ji išgėrus tuščiu skrandžiu; vidutinė didžiausia migalastato ekspozicija (C_{max}) taip pat buvo 15–40 proc. mažesnė. Žr. 4.2 skyrių.

Pasiskirstymas

Atlikus tyrimus su sveikais savanoriais, nustatyta, kad migalastato pasiskirstymo tūris (V_z/F) išgėrus vis didesnes pavienes šio vaistinio preparato dozes (25–675 mg migalastato HCl), svyravo nuo 77 iki 133 l, o tai rodo, kad šis vaistinis preparatas gerai pasiskirsto audiniuose ir kad jo pasiskirstymo tūris yra didesnis už bendrą vandens kiekį organizme (42 litrai). Pavartojus 1–100 μM koncentracijos [¹⁴C]-migalastato hidroklorido, vaistinio preparato jungimosi prie baltymų kraujyje požymių nenustatyta.

Biotransformacija

Remiantis *in vivo* tyrimų duomenimis, migalastatas yra UGT substratas ir tai ne pagrindinis migalastato eliminacijos būdas. *In vitro* migalastatas nėra P-glikoproteino (P-gP) substratas ir manoma, kad migalastato ir citochromo P450 fermentų vaistinių preparatų tarpusavio sąveikos tikimybė yra mažai tikėtina. Atlikus farmakokinetinį tyrimą su sveikais savanoriais vyrais, kurie išgėrė 150 mg [¹⁴C]-migalastato HCl, nustatyta, kad 99 proc. radioaktyviai pažymėtos dozės, patekusios į kraują plazmą, sudarė nepakitęs migalastatas (77 proc.) ir trys dehidrinti O-gliukuronido konjuguoti

metabolitai, M1–M3 (13 proc.). Maždaug 9 proc. bendrojo radioaktyvumo nepriskirta konkrečioms medžiagoms.

Eliminacija

Atlikus farmakokinetinį tyrimą su sveikais savanoriais vyrais, kurie išgėrė 150 mg [¹⁴C]-migalastato hidrochlorido, nustatyta, kad maždaug 77 proc. radioaktyviai pažymėtos dozės pateko į šlapimą, iš kurių 55 proc. iš organizmo pašalinti kaip nepakitęs migalastatas, o 4 proc. – kaip konjuguoti metabolitai M1, M2 ir M3. Apytiksliai 5 proc. bendro mėginio radioaktyviųjų medžiagų kiekio sudarė nenustatytos sudedamosios dalys. Maždaug 20 proc. visos radioaktyviai pažymėtos dozės pašalinoma su išmatomis ir nepakitęs migalastatas buvo vienintelė sudedamoji dalis, kurios koncentraciją pavyko įvertinti.

Išgėrus vis didesnes pavienes vaistinio preparato dozes (25–675 mg migalastato hidrochlorido), atitinkamų klirensų (CL/F) tendencijų nenustatyta. Išgėrus 150 mg dozę, CL/F buvo maždaug 11-14 l/val. Išgėrus tokias pat vaistinio preparato dozes, vidutinis pusinės eliminacijos laikas ($t_{1/2}$) svyravo nuo maždaug 3 iki 5 val.

Ypatingos populiacijos

Pacientai, kurių inkstų veikla sutrikusi

Galafold tyrimų su Fabry liga sergančiais pacientais, kurių GFG yra mažesnis nei 30 ml/min/1,73 m² neatlikta. Atliekant Galafold vienos dozės tyrimą su Fabry liga nesergančiais pacientais, kuriems buvo nustatytas skirtingo laipsnio inkstų nepakankamumas, esant sunkiems inkstų veiklos sutrikimams (GFG < 30 ml/min/1,73 m²), vaistinio preparato ekspozicija buvo 4,3 karto didesnė.

Pacientai, kurių kepenų veikla sutrikusi

Tyrimų su pacientais, kurių kepenų veikla sutrikusi, neatlikta. Atsižvelgiant į metabolizmo ir šalinimo reakcijų seką, manoma, kad sutrikusi kepenų veikla neturėtų veikti migalastato farmakokinetikos.

Senyvi pacientai (> 65 metų)

Klinikiniuose Galafold tyrimuose dalyvavo nedaug 65 metų ir vyresnių pacientų. Amžiaus poveikis buvo vertinamas farmakokinetinės migalastato plazmos klirensų analizės populiacijoje, remiantis PFT vaistiniais preparatais negydytų pacientų tyrimo duomenimis. Klirensų skirtumas tarp ≥ 65 metų ir < 65 metų Fabry liga sergančių pacientų buvo 20 proc. ir vertinimas kaip kliniškai nereikšmingas.

Lytis

Reikšmingų farmakokinetinių migalastato savybių skirtumų tarp moterų ir vyrų ir tarp sveikų savanorių ir Fabry liga sergančių pacientų nenustatyta.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Remiantis neklinikiniais vienos dozės ir kartotinių dozių tyrimais, specifinio pavojaus žmogui nenustatyta, tik žiurkių patinams pasireiškė su gydymu migalastatu siejamas laikinas ir visiškai praeinantis nevaisingumas. Su gydymu migalastatu siejamas nevaisingumas pasireiškė esant kliniškai reikšmingai ekspozicijai. Vaisingumas visiškai atsistatė praėjus 4 savaitėms po vaistinio preparato nutraukimo. Panašūs rezultatai nustatyti atlikus ikiklinikinius tyrimus po gydymo kitais iminosacharidais. Atliekant toksinio poveikio triušio embrionui ir vaisiui tyrimą, embriono ar vaisiaus žūties, sumažėjusio vidutinio vaisiaus svorio, sulėtėjusios osifikacijos atvejų ir šiek tiek daugiau nedidelių skeleto patologijų atvejų nustatyta tik, kai buvo naudojamos motininei triušiui toksiškos vaistinio preparato dozės.

Atliekant 104 savaičių trukmės kancerogeniškumo tyrimą su žiurkėmis, naudojant vaistinio preparato dozę, kuri 19 kartų viršija vaistinio preparato ekspoziciją (AUC), kai vartojama kliniškai veiksminga dozė, tarp žiurkių patinų nustatyta daugiau kasos salelių ląstelių adenomos atvejų. Tai tarp *ad libitum*

šeriamų žiurkių patinų paplitęs spontaninis navikas. Atsižvelgiant į tai, kad, tiriant žiurkių pateles, panašių rezultatų nebuvo nustatyta, taip pat į tai, kad atlikus tyrimus genotoksiškumo testų baterijoje ir kancerogeniškumo tyrimą su Tg.rasH2 pelėmis, kancerogeniškumo požymių nenustatyta, o atlikus tyrimus su graužikais ir beždžionėmis, ikineoplastinių kasos pakitimų nenustatyta, manoma, kad minėti žiurkių patinų tyrimų rezultatai nesusiję su gydymu ir nežinoma, kiek jie aktualūs žmonėms.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Kapsulės turinys

Pregelifikuotas krakmolos (kukurūzų)

Magnio stearatas

Kapsulės apvalkalas

Želatina

Titano dioksidas (E171)

Indigotinas (E132)

Spausdinimo rašalas

Šelakas

Juodasis geležies oksidas (E172),

Kalio hidroksidas

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

4 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šio vaistinio preparato laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

PVC, PCTFE ir PVC su Al lizdinė plokštelė.

Pakuotės dydis – 14 kapsulių.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Amicus Therapeutics UK Ltd
Phoenix House,
Oxford Road,
Tatling End,
Gerrards Cross,
Buckinghamshire
SL9 7AP
Jungtinė Karalystė
Tel.+44 1753 888 567
Faksas +44 1753 437 192
El. paštas info@amicusrx.co.uk

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/15/1082/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

2016 m. gegužės 26 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

MMMM m. {mėnesio} DD d.

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. <BIOLOGINĖS (-IŲ) VEIKLIOSIOS (-IŲJŲ) MEDŽIAGOS (-Ų) GAMINTOJAS (-AD) IR> GAMINTOJAS (-AD), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI
- <E. SPECIFINIS ĮPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI POREGISTRACINĖS UŽDUOTIS <SĄLYGINĖS REGISTRACIJOS ATVEJU> <REGISTRACIJOS IŠIMTINĖMIS SĄLYGOMIS ATVEJU>>

A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

Almac Pharma Services (Ireland) Limited
Finnabair Industrial Estate
Dundalk, Co. Louth
A91 P9KD
Airija

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai**

Šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyname Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė) ir Europos vaistų tinklalapyje vėliau paskelbtoje atnaujintoje informacijoje.

Registruotojas teiks pirmąjį šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamą saugumo protokolą per 6 mėnesius nuo registravimo dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose. Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Galafold 123 mg kietosios kapsulės
Migalastatas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kapsulėje yra migalastato hidrochlorido, kurio kiekis atitinka 123 mg migalastato.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

14 kietųjų kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Nevalgyti mažiausiai 2 valandas prieš ir 2 valandas po vaisto pavartojimo, kad būtų nevalgyta mažiausiai 4 valandas. Vartoti tuo pačiu metu kiekvieną dieną.

Nurykite kapsulę jos nekramtydami. Nesmulkinkite, nesutrinkite ir nekramtykite kapsulės.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

Gerkite Galafold kas antrą dieną, o tomis dienomis, kai Galafold nereikia vartoti, pirštu įspauskite perforuota linija pažymėtą skrituliuką lizdinės plokštelės įmautėje.

Atidarymo instrukcija

1. PASPAUSKITE ir laikykite nuspaudę kairėje esantį užrakto mygtuką.
2. Per dešinę pusę IŠTRAUKITE kortelę.
3. IŠSPAUSKITE kapsulę iš aliuminio folijos.
4. ĮSTUMKITE kortelę atgal į dėklą.

Pakuotės lapelį rasite nuskenavę toliau pateiktą kodą.

QR kodas bus nurodytas + www.galafoldsmpc.co.uk

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Amicus Therapeutics UK Ltd
Phoenix House
Oxford Road
Tatling End
Gerrards Cross
Buckinghamshire
SL9 7AP
Jungtinė Karalystė

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/15/1082/001

13. SERIJOS NUMERIS <, DONACIJA IR PREPARATO KODAI>

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

galafold 123 mg kietosios kapsulės

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

<2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.>

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC: {numeris}
SN: {numeris}
NN: {numeris}

MINIMALI INFORMACIJA ANT TARPINĖS PAKUOTĖS

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS ĮMAUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Galafold 123 mg kietosios kapsulės
Migalastatas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Amicus Therapeutics UK, Ltd

3. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

4. SERIJOS NUMERIS

Serija

5. KITA

Išsamesnės instrukcijos pateiktos pakuotės lapelyje.

Tomis dienomis, kai Galafold nereikia vartoti, pirštu įspauskite perforuota linija pažymėtą skrituliuką.

Galafold vartojamas kas antrą dieną.

Pradžios data

MINIMALI INFORMACIJA ANT TARPINĖS PAKUOTĖS
LIZDINĖ PLOKŠTELĖ IŠ ALIUMINIO FOLIJOS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

4. SERIJOS NUMERIS

LOT

5. KITA

B. PAKUOTĒS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Galafold 123 mg kietosios kapsulės

Migalastatas

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Galafold ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Galafold
3. Kaip vartoti Galafold
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Galafold
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Galafold ir kam jis vartojamas

Galafold sudėtyje yra veikliosios medžiagos migalastato

Šis vaistas skirtas ilgalaikiam Fabry liga sergančių suaugusiųjų ir paauglių nuo 16 metų, kuriems diagnozuotos tam tikros genetinės mutacijos (pakitimai), gydymui.

Fabry ligą sukelia pakitęs fermentas alfa galaktozidazė A (α -Gal A) arba šio fermento trūkumas. Dėl tam tikros geno, kuris atsakingas už α -Gal A gamybą, mutacijos (pakitimo), fermentas neveikia taip, kaip turėtų, arba jo išvis nėra žmogaus organizme. Dėl šio fermento defekto inkstuose, širdyje ir kituose organuose patologiškai kaupiasi tokia riebioji medžiaga, vadinama globotriaosilkeramidu (GL-3), dėl to pasireiškia Fabry ligos simptomai.

Veikiant šiam vaistui, žmogaus organizme natūraliai gaminamas fermentas stabilizuojamas, kad jis galėtų veiksmingiau mažinti ląstelėse ir audiniuose susikaupusį GL-3 kiekį.

2. Kas žinotina prieš vartojant Galafold

Galafold vartoti negalima:

- - jeigu yra alergija migalastatui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Prieš vartodami Galafold, pasitarkite su gydytoju, jeigu šiuo metu jums taikoma pakaitinė fermentų terapija.

Vartoti Galafold negalima, jei jums taip pat taikoma pakaitinė fermentų terapija.

Vartojant Galafold, jūsų gydytojas stebės jūsų būklę ir kas 6 mėnesius tikrins, ar jums paskirtas vaistas yra veiksmingas. Sveikatos būklei pablogėjus, jūsų gydytojas gali atlikti jums papildomus tyrimus arba nutraukti gydymą Galafold.

Vaikams ir paaugliams

Šio vaisto tyrimų su vaikais ir paaugliais iki 16 metų neatlikta, taigi, jo saugumas ir veiksmingumas šioje amžiaus grupėje neiširti.

Kiti vaistai ir Galafold

Pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui, jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, nes tam tikri kiti vaistai gali padidinti arba sumažinti Galafold kiekį jūsų organizme.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Nėštumas

Patirties, susijusios su šio vaisto vartojimu nėštumo metu, nėra daug. Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, nevartokite šio vaisto prieš tai nepasitarusi su savo gydytoju, vaistininku arba slaugytoju. Vartodami Galafold turi naudoti veiksmingas apsaugos nuo nėštumo priemones.

Žindymas

Jeigu jūs žindote, nevartokite šio vaisto nepasitarę su savo gydytoju, vaistininku arba slaugytoju. Dar nežinoma, ar šis vaistas išsiskiria į motinos pieną. Jūsų gydytojas nuspręs, ar jums reikėtų nustoti žindyti ar laikinai nustoti vartoti jums paskirtą vaistą.

Vyrų vaisingumas

Dar nežinoma, ar šis vaistas veikia vyrų vaisingumą. Galafold poveikis žmonių vaisingumui neiširtas.

Moterų vaisingumas

Dar nežinoma, ar šis vaistas veikia moterų vaisingumą.

Jeigu planuojate pastoti, pasitarkite su savo gydytoju, vaistininku arba slaugytoju.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

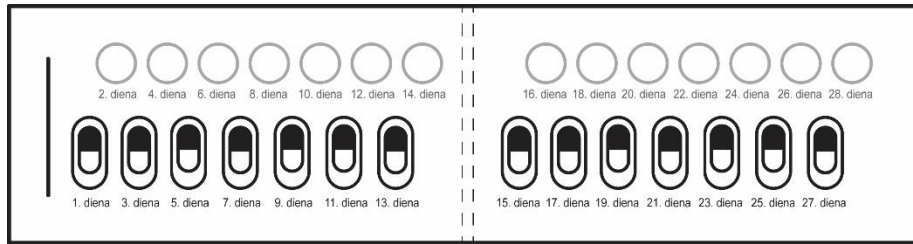
Tikimybė, kad šis vaistas pakenks jūsų gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus, yra labai nedidelė.

3. Kaip vartoti Galafold

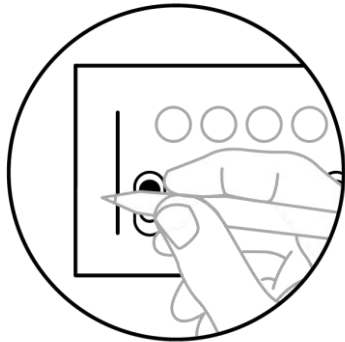
Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas, vaistininkas arba slaugytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

Vaistą reikia vartoti po vieną kapsulę kas antrą dieną tuo pačiu paros metu. Galafold negalima vartoti dvi dienas iš eilės.

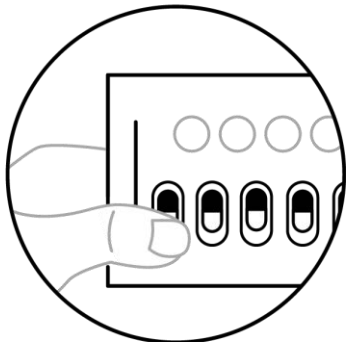
Nevalgykite mažiausiai 2 valandas prieš ir 2 valandas po vaisto pavartojimo. Šis mažiausiai 4 valandų trukmės nevalgymo laikotarpis, kurio metu turi būti suvartotas vaistas, būtinas tam, kad vaistas būtų visiškai įsisavintas. Šiuo laikotarpiu galima gerti skaidrių skysčių, įskaitant gazuotus gėrimus. Nurykite kapsulę jos nekramtydami. Nesmulkinkite, nesutrinkite ir nekramtykite kapsulės.



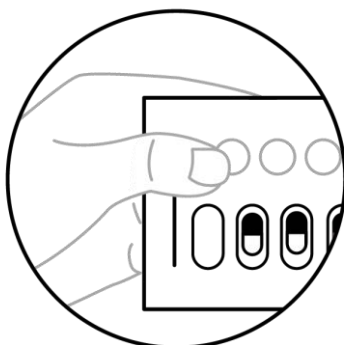
Viena Galafold lizdinės plokštelės įmautė = 14 kietųjų kapsulių = 28 terapijos dienos



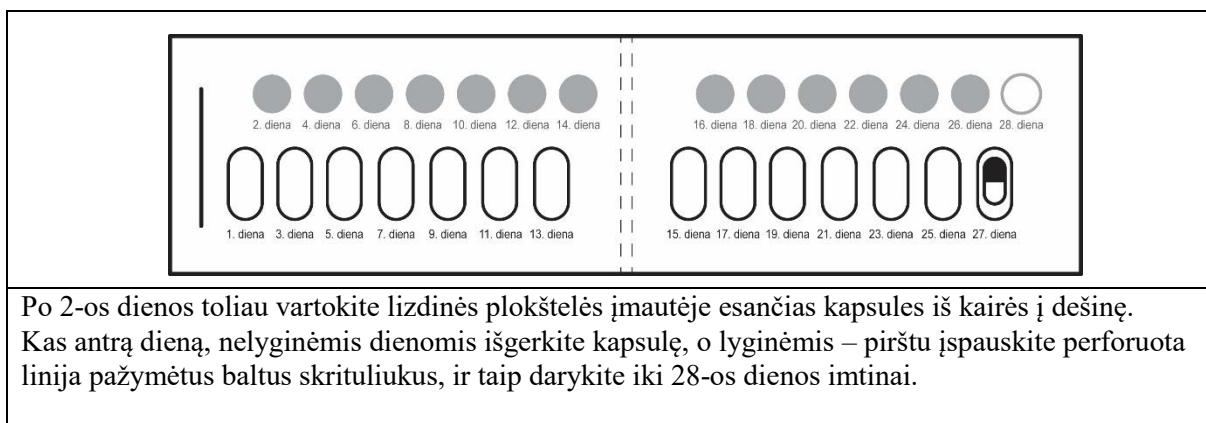
Pirmą dieną, kai vartosite vaistą iš naujos lizdinės plokštelės įmautės, ant lizdinės plokštelės įmautės užrašykite datą.



Paskui išspauskite pirmą kairėje esančią kapsulę, prie kurios parašyta „1. diena“.



Kitą dieną pirštu išspauskite perforuota linija pažymėtą baltą skrituliuką, prie kurio parašyta „2. diena“. Tai padės jums prisiminti dienas, kai negėrėte vaisto. Galafold reikia vartoti tik kas antrą dieną.



Ką daryti pavartojus per didelę Galafold dozę?

Jeigu išgėrėte daugiau kapsulių, nei reikia, nebevartokite vaisto ir kreipkitės į gydytoją. Jums gali suskausti galvą ir gali pradėti svaigti galva.

Pamiršus pavartoti Galafold

Jeigu pamirštumėte išgerti kapsulę įprastu laiku, bet prisimintumėte apie tai vėliau, kapsulę galite išgerti tik per 12 valandų nuo įprasto dozės suvartojimo laiko. Jei praėjo daugiau kaip 12 valandų, vėl Galafold reikia išgerti kitą pagal dozavimo kas antrą dieną režimą numatytą dieną ir numatytu laiku. Negalima gerti dviejų kapsulių norint kompensuoti praleistą dozę.

Nustojus vartoti Galafold

Nenustokite vartoti šio vaisto, prieš tai nepasitarę su savo gydytoju.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Labai dažni šalutiniai reiškiniai: gali pasireikšti daugiau kaip 1 žmogui iš 10

- Galvos skausmas

Dažni: gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 10

- | | | |
|---|--|------------------------------------|
| • Palpitacijos (stiprus širdies mušimas) | • Kūno svorio padidėjimas | • Nosies kraujavimas (epistaksė) |
| • Sukimosi pojūtis (galvos sukimasis) | • Raumenų spazmai | • Išbėrimas |
| • Viduriavimas | • Raumenų skausmas (mialgija) | • Nuolatinis niežėjimas (pruritas) |
| • Pykinimas (šleikštulys) | • Skausmingas kaklo stingulys (tortikolis) | • Skausmas |
| • Pilvo skausmas | • Galūnių dilgčiojimas (parestezija) | |
| • Vidurių užkietėjimas | • Galvos svaigimas | |
| • Išsausėjusi burna | • Sumažėjęs odos jautrumas (hipestezija) | |
| • Staigiai atsiradęs poreikis tuštintis | • Depresija | |
| • Virškinimo sutrikimas (dispepsija) | • Baltymas šlapime (proteinurija) | |
| • Nuovargis | • Dusulys (dispnėja) | |
| • Padidėjęs kreatinino fosfokinazės kiekis kraujyje | | |

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite apie tai gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Galafold

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės po „Tinka iki“ ir lizdinės plokštelės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šio vaisto laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama.. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Galafold sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra migalastatas. Kiekvienoje kapsulėje yra migalastato hidrochlorido, kurio kiekis atitinka 123 mg migalastato.
- Pagalbinės medžiagos yra:
Kapsulės turinys: pregelifikuotas kukurūzų krakmolos ir magnio stearatas.
Kapsulės apvalkalas: želatina, titano oksidas ir indigotinas.
Spausdinimo rašalas: šelakas, juodasis geležies oksidas ir kalio hidroksidas.

Galafold išvaizda ir kiekis pakuotėje

Juodu rašalu užrašu „A1001“ pažymėtos matinės baltos ir mėlynos spalvos kapsulės, kurių viduje balti arba rusvi milteliai.

Galafold tiekiamas lizdinėse plokštelėse pakuotėje, kurioje yra 14 kapsulių.

Registruotojas

Amicus Therapeutics UK Ltd
Phoenix House
Oxford Road
Tatling End
Gerrards Cross
Buckinghamshire
SL9 7AP
Jungtinė Karalystė
Tel.+44 1753 888 567
Faksas +44 1753 437 192
El. paštas info@amicusrx.co.uk

Gamintojas

Almac Pharma Services (Ireland) Limited
Finnabair Industrial Estate
Dundalk, Co. Louth
A91 P9KD
Airija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą (jei su „Amicus“ atstovu nepavyksta susisiekti telefonu, prašome susisiekti toliau nurodytu el. pašto adresu):

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: 8007634
Email: MedInfo@amicusrx.com

Italia

Amicus Therapeutics S.r.l.
Tel: 800795572
Email: MedInfo@amicusrx.com

Κύπρος

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

Latvija

Amicus Therapeutics, UK Ltd
Tel: 80005391
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: 0800002437
Email: MedInfo@amicusrx.com

Suomi/Finland

Amicus Therapeutics, UK Ltd
Puh/Tel: 0800917780
Email: MedInfo@amicusrx.com

Sverige

Amicus Therapeutics, UK Ltd
Tel: 020795493
Email: MedInfo@amicusrx.com

United Kingdom

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>. Joje taip pat rasite nuorodas į kitus tinklalapius apie retas ligas ir jų gydymą.