

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Galafold 123 mg cietās kapsulas

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra kapsula satur migalastatahidrohlorīdu, kas ir atbilst 123 mg migalastata(migalastat). Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Cietā kapsula.

2. izmēra cietā kapsula (6,4 x 18,0 mm) ar zilu necaurspīdīgu vāciņu un baltu necaurspīdīgu korpusu. Kapsulai ir uzdruka „A1001” melnā krāsā. Kapsula satur baltas līdz gaiši brūnas krāsas pulveri.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Galafold indicētas ilgstošai ārstēšanai pieaugušajiem un pusaudžiem no 16 gadu vecuma ar apstiprinātu Fabri slimības diagnozi (α -galaktozidāzes deficīts) un maināmu mutāciju (skatīt tabulas 5.1. apakšpunktā).

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ar *Galafold* ir jāsāk un jāuzrauga ārstam, kuram ir pieredze Fabri slimības diagnosticēšanā un ārstēšanā. *Galafold* nav paredzētas vienlaicīgai lietošanai ar enzīmu aizstājterapiju (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Devas

Ieteicamā devu shēma pieaugušajiem un pusaudžiem no 16 gadu vecuma ir 123 mg migalastata (1 kapsula) katru otro dienu vienā laikā.

Aizmirstā deva

Galafold nedrīkst lietot 2 dienas pēc kārtas. Ja ir aizmirsta vienas dienas deva, pacientiem jālieto aizmirstā *Galafold* deva tikai, ja nav pagājušas vairāk kā 12 stundas no parastā devas lietošanas laika. Ja pagājušas vairāk kā 12 stundas, pacientam jāatsāk *Galafold* lietošana nākamās plānotās devas dienā un laikā saskaņā ar katras otrās dienas dozēšanas grafiku.

Pediātriskā populācija

Galafold drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā no 0 līdz 15 gadiem, līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Īpašas populācijas

Vecāka gadagājuma pacienti

Devas pielāgošana, pamatojoties uz vecumu, nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Galafold nav ieteicams lietot pacientiem ar Fabri slimību, kuriem aprēķinātais GFĀ ir mazāks par 30 ml/min./1,73 m² (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nav nepieciešama *Galafold* devas pielāgošana (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai. *Galafold* iedarbība samazinās par aptuveni 40%, lietojot kopā ar uzturu, un tāpēc nedrīkst ēst vismaz 2 stundas pirms un 2 stundas pēc *Galafold* lietošanas, lai paietu vismaz 4 stundas bez ēšanas. Šajā laikā var lietot dzidrus šķidrumus, tostarp gāzētos dzērienus. *Galafold* jālieto katru otro dienu vienā un tajā pašā laikā, lai pacients saņemtu optimālu ieguvumu.

Kapsulas jānorij veselas. Kapsulas nedrīkst griezt uz pusēm, sadalīt vai sakošļāt.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pacientiem, kuriem uzsākta ārstēšana ar *Galafold*, vai kuri pārgājuši uz *Galafold* lietošanu, ieteicams regulāri (ik pēc 6 mēnešiem) kontrolēt nieru darbību, ehokardiogrāfijas parametrus un bioķīmiskos marķierus. Klīniskā stāvokļa pasliktināšanās gadījumā jāveic papildu klīniskā novērtēšana vai jāpārtrauc ārstēšana ar *Galafold*.

Galafold nav indicēts lietošanai pacientiem ar nemainīgu mutāciju (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Pacientiem, kuri tika ārstēti ar *Galafold*, netika novērota proteīnūrijas samazināšanās.

Galafold nav ieteicams lietot pacientiem ar smagu nieru mazspēju, kuriem aprēķinātais GFĀ ir mazāks par 30 ml/min./1,73m² (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Ierobežotais datu apjoms liecina, ka vienlaicīga vienas *Galafold* devas lietošana un standarta enzīmu aizstājterapijas infūzija palielina agalzidāzes iedarbību līdz 5 reizēm. Šajā pētījumā arī norādīts, ka agalzidāze neietekmē migalastata farmakokinētiku. *Galafold* nav paredzētas vienlaicīgai lietošanai ar enzīmu aizstājterapiju.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Pamatojoties uz *in vitro* pētījumos iegūtajiem datiem, migalastats nav CYP1A2, 2B6 vai 3A4 induktors. Turklāt migalastats nav CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, vai 3A4/5 inhibitors vai substrāts. Migalastats nav MDR1 vai BCRP substrāts un nav BCRP, MDR1 vai cilvēka izplūdes transportproteīna BSEP inhibitors. Turklāt migalastats nav MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3 vai OCT2 substrāts, kā arī OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1 vai MATE2-K cilvēka transportvielas inhibitors.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā/Kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Galafold nav ieteicams sievietēm reproduktīvā vecumā, kas nelieto kontracepciju.

Grūtniecība

Dati par *Galafold* lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti. Pētījumos ar trušiem ietekme uz pēcnācējiem ir novērota tikai pie devām, kas izraisīja toksicitāti dzīvnieku mātītēm (skatīt 5.3. apakšpunktu). *Galafold* nav ieteicams lietot grūtniecības laikā.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai *Galafold* izdalās mātes pienā. Tomēr pētījumi ar žurkām pierādījuši, ka migalastats izdalās ar mātes pienu. Tādējādi nevar izslēgt migalastata iedarbības risku ar krūti barotam bērnam. Lēmums pārtraukt barošanu ar krūti vai pārtraukt *Galafold* terapiju jāpieņem, vērtējot krūts barošanas sniegto ieguvumu bērnam un terapijas sniegto ieguvumu sievietei.

Fertilitāte

Nav pētīta *Galafold* ietekme uz fertilitāti cilvēkiem. Ārstēšana visu noteikto devu lietošanas gadījumā izraisīja pārejošu un pilnībā atgriezenisku neauglību žurku tēviņiem. Pilnīgu atgriezeniskumu novēroja 4 nedēļas pēc devu lietošanas pārtraukšanas. Līdzīgi secinājumi tika atzīmēti pirmsklīniskajos pētījumos pēc ārstēšanas ar citiem iminocukuriem (skatīt 5.3. apakšpunktu). Migalastats neradīja ietekmi uz fertilitāti žurku mātītēm.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Galafold neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk konstatētās nevēlamās blakusparādības bija galvassāpes, ko novēroja aptuveni 10% pacientu, kuri saņēma *Galafold*.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Nevēlamo blakusparādību biežums ir noteikts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži (no $\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk (no $\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti (no $\geq 1/10000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10000$), nezināmi (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības norādītas to biežuma samazinājuma secībā katrā orgānu sistēmas klasifikācijā.

1. tabula. Klīniskajos pētījumos novērotās *Galafold* nevēlamās reakcijas

Orgānu sistēmas klasifikācija	Ļoti bieži	Bieži
Psihiskie traucējumi		Depresija
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes	Parestēzija Reibonis Hipoestēzija
Ausu un labirinta bojājumi		Reibonis
Sirds funkcijas traucējumi		Sirdsklauves
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un vidējas slimības		Dispnoja Deguna asiņošana

Kuņģa–zarnu trakta traucējumi		Diareja Slikta dūša Sāpes vēderā Aizcietējums Sausa mute Defekācijassteidzamība Dispepsija
Ādas un zemādas audu bojājumi		Izsitumi Nieze
Skeleta–muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		Muskuļu spazmas Mialģija Greizais kakls Sāpes ekstremitātē
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi		Proteinūrija
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā		Nespēks Sāpes
Izmeklējumi		Kreatīnfosfokināzes līmeņa paaugstināšanās asinīs Ķermeņa masaspalielināšanās

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumāminēto](#) nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Pārdozēšanas gadījumā ieteicama vispārējā medicīniskā aprūpe. Lietojot *Galafold* līdz pat 1250 mg un 2000 mg devās, visbiežāk novērotās blakusparādības bija galvassāpes un reiboņi.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: citi gremošanas traktu un vielmaiņu ietekmējoši līdzekļi, ATĶ kods: A16AX14

Fabri slimība ir ar X-hromosomu saistīti progresējoši lizosomu uzkrāšanās traucējumi, kas var skart vīriešus un sievietes. Fabri slimība, kas izraisa mutāciju *GLA* gēnā, rada lizosomālā enzīma α -galaktozidāzes A (α -Gal A) nepietiekamību, kas ir nepieciešams glikosfingolipīdu substrāta (piem., GL-3, lyso-Gb₃līmenis) metabolismam. Tāpēc samazināta α -Gal A aktivitāte tiek saistīta ar pakāpenisku substrāta uzkrāšanos neaizsargātajos orgānos un audos, kas izraisa saslimtību un mirstību, kas saistīta ar Fabri slimību.

Darbības mehānisms

Noteiktas *GLA* mutācijas var izraisīt anomālas un mainīgas α -Gal A mutantu formas. Migalastats ir farmakoloģiskais čaperons, kas paredzēts, lai ar augstu afinitāti selektīvā un atgriezeniskā veidā sasaistītos ar noteiktu α -Gal A mutantu formu aktīvajām vietām — genotipiem, kuri tiek attiecināti uz mainīgajām mutācijām. Migalastata sasaistīšanās stabilizē šīs α -Gal A mutantu formas

endoplazmatiskajā tīklā un nodrošina to pareizu transportēšanu uz lizosomām. Esot lizosomās, migalastata disociācija atjauno α -Gal A aktivitāti, radot GL-3 un saistīto substrātu katabolismu.

GLA mutācijas, ko ārstēšanā ar *Galafold* var vai nevar izmainīt, uzskaitītas 2. un 3. tabulā. GLA mutācijas ir pieejamas arī veselības aprūpes sniedzējiem: www.galafoldamenabilitytable.com.

Uzskaitītās nukleotīdu izmaiņas atspoguļo iespējamās DNS secības izmaiņas, kas izraisa aminoskābju mutāciju. Aminoskābju mutācija (proteīnu secības maiņa) ir visnozīmīgākā, nosakot maināmību. Ja pacientam (vīriešiem un sievietēm) vienā hromosomā ir divas mutācijas, tās ir maināmas, ja šīs abas mutācijas ir norādītas vienā 2. tabulas ierakstā (piemēram, D55V/Q57L). Ja pacientam ir divas mutācijas atšķirīgās hromosomās (tikai sievietēm), tās ir maināmas, ja viena no šīm mutācijām ir norādīta 2. tabulā.

2. tabula. Ar Galafold (migalastatu) maināmu mutāciju tabula

Nukleotīdu izmaiņas	Nukleotīdu izmaiņas	Olbaltumvielu sekvenču izmaiņas
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 vai c.70T>A	c.T70C vai c.T70A	W24R
c.70T>G	c.T70G	W24G
c.72G>C vai c.72G>T	c.G72C vai 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 vai c.102T>A	c.T102G vai c.T102A	N34K
c.103G>C vai c.103G>A	c.G103C vai 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
c.108G>C vai c.108G>T	c.G108C vai c.G108T	L36F
c.109G>A	c.G109A	A37T
c.110C>T	c.C110T	A37V
c.122C>T	c.C122T	T41I
c.124A>C vai c.124A>T	c.A124C vai c.A124T	M42L
c.124A>G	c.A124G	M42V
c.125T>A	c.T125A	M42K
c.125T>C	c.T125C	M42T

2. tabula. Ar Galafold (migalastatu) maināmu mutāciju tabula

Nukleotīdu izmaiņas	Nukleotīdu izmaiņas	Olbaltumvielu sekvenču izmaiņas
c.125T>G	c.T125G	M42R
c.126G>A vai c.126G>C vai c.126G>T	c.G126A vai c.G126C vai c.G126T	M42I
c.137A>C	c.A137C	H46P
c.142G>C	c.G142C	E48Q
c.152T>A	c.T152A	M51K
c.153G>A vai c.153G>T vai c.153G>C	c.G153A vai c.G153T vai c.G153C	M51I
c.[157A>C; 158A>T]	c.A157C/A158T	N53L
c.157A>G	c.A157G	N53D
c.159C>G vai c.159C>A	c.C159G vai 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 vai c.207C>G	c.C207A vai c.C207G	F69L
c.214A>G	c.A214G	M72V
c.216G>A vai c.216G>T vai c.216G>C	c.G216A vai c.G216T vai 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 vai c.261G>T	c.G261C vai c.G261T	E87D
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 vai c.288G>T vai c.288G>C	c.G288A vai c.G288T vai c.G288C	M96I
c.289G>C	c.G289C	A97P
c.290C>T	c.C290T	A97V

2. tabula. Ar Galafold (migalastatu) maināmu mutāciju tabula

Nukleotīdu izmaiņas	Nukleotīdu izmaiņas	Olbaltumvielu sekvenču izmaiņas
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 vai c.339T>A vai c.339T>G	c.T337C vai c.T339A vai 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 vai c.408T>G	c.T408A vai 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 vai c.465T>G	c.T465A vai c.T465G	D155E
c.466G>A	c.G466A	A156T
c.466G>T	c.G466T	A156S
c.467C>T	c.C467T	A156V
c.471G>C vai c.471G>T	c.G471C vai 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
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 vai c.525C>A	c.C525G vai c.C525A	D175E

2. tabula. Ar Galafold (migalastatu) maināmu mutāciju tabula

Nukleotīdu izmaiņas	Nukleotīdu izmaiņas	Olbaltumvielu sekvenču izmaiņas
c.539T>G	c.T539G	L180W
c.540G>C vai c.540G>T	c.G540C vai 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 vai c.561G>A vai c.561G>C	c.G561T vai c.G561A vai c.G561C	M187I
c.567G>C vai c.567G>T	c.G567C vai 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 vai c.609G>T	c.G609C vai 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
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

2. tabula. Ar Galafold (migalastatu) maināmu mutāciju tabula

Nukleotīdu izmaiņas	Nukleotīdu izmaiņas	Olbaltumvielu sekvenču izmaiņas
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 vai c.687T>G	c.T687A vai 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 vai c.720G>T	c.G720C vai 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 vai c.729G>T	c.G729C vai 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 vai c.747C>A	c.C747G vai 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 vai c.761-763del	c.760_762delGTT vai 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 vai c.772G>A	c.G772C vai c.G772A	G258R
c.773G>T	c.G773T	G258V
c.776C>A	c.C776A	P259Q
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

2. tabula. Ar Galafold (migalastatu) maināmu mutāciju tabula

Nukleotīdu izmaiņas	Nukleotīdu izmaiņas	Olbaltumvielu sekvenču izmaiņas
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 vai c.831G>C	c.G831T vai c.G831C	W277C
c.832A>T	c.A832T	N278Y
c.835C>G	c.C835G	Q279E
c.838C>A	c.C838A	Q280K
c.840A>T vai c.840A>C	c.A840T vai 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 vai c.868A>T	c.A868C vai c.A868T	M290L
c.869T>C	c.T869C	M290T
c.870G>A vai c.870G>C vai c.870G>T	c.G870A vai c.G870C vai 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 vai c.886A>C	c.A886T vai c.A886C	M296L
c.887T>C	c.T887C	M296T
c.888G>A vai c.888G>T vai c.888G>C	c.G888A vai c.G888T vai c.G888C	M296I
c.893A>G	c.A893G	N298S
c.897C>G vai c.897C>A	c.C897G vai c.C897A	D299E
c.898C>T	c.C898T	L300F
c.899T>C	c.T899C	L300P
c.901C>G	c.C901G	R301G
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

2. tabula. Ar Galafold (migalastatu) maināmu mutāciju tabula

Nukleotīdu izmaiņas	Nukleotīdu izmaiņas	Olbaltumvielu sekvenču izmaiņas
c.922A>G	c.A922G	K308E
c.924A>T vai c.924A>C	c.A924T vai 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 vai c.936G>C	c.G936T vai 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 vai c.963G>T	c.G963C vai c.G963T	Q321H
c.964G>A	c.G964A	D322N
c.964G>C	c.G964C	D322H
c.966C>A vai c.966C>G	c.C966A vai 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 vai c.978G>T	c.G978C vai 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
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

2. tabula. Ar Galafold (migalastatu) maināmu mutāciju tabula

Nukleotīdu izmaiņas	Nukleotīdu izmaiņas	Olbaltumvielu sekvenču izmaiņas
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 vai c.1074G>C	c.G1074T vai 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

NP GAL 0719

Mutācijas, kuras ārstēšanā ar *Galafold* nevar izmainīt, uzskaitītas zemāk 3. tabulā.

„Olbaltumvielu sekvenču izmaiņu” ailē NAV ZINĀMS norāda, ka izmaiņas olbaltumvielu secībā, ko izraisa mutācijas, nav viegli izsecināmas, vadoties no nukleotīdu izmaiņām, un ir nosakāmas eksperimentālā veidā. Šādos gadījumos jautājuma zīmes iekavās apzīmē, ka norādītās izmaiņas nav eksperimentāli apstiprinātas un var nebūt pareizas.

3. tabula. Mutācijas, kuras ārstēšanā ar Galafold (migalastatu) nevar izmainīt

Nukleotīdu izmaiņas	Nukleotīdu izmaiņas	Olbaltumvielu sekvenču izmaiņas
c.1A>C vai c.1A>T	c.A1C vai 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 vai c.3G>T vai c.3G>C	c.G3A vai c.G3T vai 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 vai c.72G>A	c.G71A vai 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 vai c.132G>A	c.G131A vai c.G132A	W44X
c.132G>T vai c.132G>C	c.G132T vai 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
c.139T>C vai c.139T>A	c.T139C vai c.T139A	W47R
c.139T>G	c.T139G	W47G
c.140G>A vai c.141G>A	c.G140A vai c.G141A	W47X
c.140G>T	c.G140T	W47L
c.141G>C vai c.141G>T	c.G141C vai c.G141T	W47C
c.142G>A	c.G142A	E48K
c.144G>T vai c.144G>C	c.G144T vai c.G144C	E48D
c.145C>A	c.C145A	R49S
c.145C>G	c.C145G	R49G

3. tabula. Mutācijas, kuras ārstēšanā ar Galafold (migalastatu) nevar izmainīt

Nukleotīdu izmaiņas	Nukleotīdu izmaiņas	Olbaltumvielu sekvenču izmaiņas
c.145C>T	c.C145T	R49C
c.146G>C	c.G146C	R49P
c.146G>T	c.G146T	R49L
c.148T>C vai c.150C>G vai c.150C>A	c.T148C vai c.C150G vai c.C150A	F50L
c.149T>G	c.T149G	F50C
c.154T>A vai c.155G>C	c.T154A vai 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 vai c.167G>C	c.T166A vai c.G167C	C56S
c.166T>G	c.T166G	C56G
c.168C>A	c.C168A	C56X
c.187T>A vai c.188G>C	c.T187A vai c.G188C	C63S
c.187T>C	c.T187C	C63R
c.188G>A	c.G188A	C63Y
c.194G>C (pieņemtā splaisīga vieta)	c.G194C (pieņemtā splaisīga vieta)	NEZINĀMS (S65T)
c.194G>T (pieņemtā splaisīga vieta)	c.G194T (pieņemtā splaisīga vieta)	NEZINĀMS (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 vai c.228G>A vai c.228G>T	c.G228C vai c.G228A vai c.G228T	M76I
c.233C>G vai c.233C>A	c.C233G vai c.C233A	S78X
c.235G>T	c.G235T	E79X
c.241T>C vai c.241T>A	c.T241C vai c.T241A	W81R
c.242G>A vai c.243G>A	c.G242A vai c.G243A	W81X
c.242G>C	c.G242C	W81S
c.243G>T vai c.243G>C	c.G243T vai c.G243C	W81C
c.244A>T	c.A244T	K82X
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 vai c.258T>A	c.T258G vai 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

3. tabula. Mutācijas, kuras ārstēšanā ar Galafold (migalastatu) nevar izmainīt

Nukleotīdu izmaiņas	Nukleotīdu izmaiņas	Olbaltumvielu sekvenču izmaiņas
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 vai c.279C>A	c.C279G vai c.C279A	D93E
c.280T>A vai c.281G>C	c.T280A vai 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 vai c.285G>A	c.G284A vai c.G285A	W95X
c.284G>C	c.G284C	W95S
c.284G>T	c.G284T	W95L
c.285G>T vai c.285G>C	c.G285T vai c.G285C	W95C
c.295C>T	c.C295T	Q99X
c.299G>A	c.G299A	R100K
c.299G>C	c.G299C	R100T
c.305C>G vai c.305C>A	c.C305G vai 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
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 vai c.369T>A	c.T369G vai 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

3. tabula. Mutācijas, kuras ārstēšanā ar Galafold (migalastatu) nevar izmainīt

Nukleotīdu izmaiņas	Nukleotīdu izmaiņas	Olbaltumvielu sekvenču izmaiņas
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 vai c.394G>C	c.G394A vai 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 vai c.402T>A	c.T402G vai c.T402A	Y134X
c.406G>C	c.G406C	D136H
c.406G>T	c.G406T	D136Y
c.412G>A vai c.412G>C	c.G412A vai 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 vai c.439G>C	c.G439A vai c.G439C	G147R
c.440G>A	c.G440A	G147E
c.442A>C vai c.444T>A vai c.444T>G	c.A442C vai c.T444A vai c.T444G	S148R
c.443G>A	c.G443A	S148N
c.453C>G vai c.453C>A	c.C453G vai c.C453A	Y151X
c.456C>A vai c.456C>G	c.C456A vai c.C456G	Y152X
c.463G>C	c.G463C	D155H
c.467C>A	c.C467A	A156D
c.469C>T	c.C469T	Q157X
c.484T>C vai c.484T>A	c.T484C vai c.T484A	W162R
c.485G>A vai c.486G>A	c.G485A vai c.G486A	W162X
c.485G>T	c.G485T	W162L
c.486G>C vai c.486G>T	c.G486C vai 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.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 vai c.504A>T	c.A504C vai c.A504T	K168N
c.508G>A	c.G508A	D170N

3. tabula. Mutācijas, kuras ārstēšanā ar Galafold (migalastatu) nevar izmainīt

Nukleotīdu izmaiņas	Nukleotīdu izmaiņas	Olbaltumvielu sekvenču izmaiņas
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 vai c.515G>C	c.T514A vai 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 vai c.519C>G	c.C519A vai c.C519G	Y173X
c.522T>A	c.T522A	C174X
c.523G>A	c.G523A	D175N
c.530T>A	c.T530A	L177X
c.547G>A (pieņemtā splaisīga vieta)	c.G547A (pieņemtā splaisīga vieta)	NEZINĀMS (G183S)
c.548G>T	c.G548T	G183V
c.550T>G	c.T550G	Y184D
c.552T>A vai c.552T>G	c.T552A vai 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 vai c.588A>C	c.A588T vai 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 vai c.610T>A	c.T610C vai c.T610A	W204R
c.611G>A vai c.612G>A	c.G611A vai c.G612A	W204X
c.612G>T vai c.612G>C	c.G612T vai c.G612C	W204C
c.614C>G	c.C614G	P205R
c.617T>C	c.T617C	L206P
c.620A>G	c.A620G	Y207C
c.626G>A	c.G626A	W209X
c.634C>T	c.C634T	Q212X
c.639G>A (pieņemtā splaisīga vieta)	c.G639A (pieņemtā splaisīga vieta)	NEZINĀMS
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 vai c.648T>G	c.T648A vai c.T648G	Y216X
c.658C>T	c.C658T	R220X
c.661C>T	c.C661T	Q221X
c.666C>A vai c.666C>G	c.C666A vai c.C666G	Y222X
c.667T>A vai c.668G>C	c.T667A vai c.G668C	C223S
c.667T>C	c.T667C	C223R

3. tabula. Mutācijas, kuras ārstēšanā ar Galafold (migalastatu) nevar izmainīt

Nukleotīdu izmaiņas	Nukleotīdu izmaiņas	Olbaltumvielu sekvenču izmaiņas
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 vai c.676T>A	c.T676C vai c.T676A	W226R
c.677G>A vai c.678G>A	c.G677A vai c.G678A	W226X
c.678G>T vai c.678G>C	c.G678T vai 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 vai c.702T>A	c.T702G vai c.T702A	D234E
c.704C>A	c.C704A	S235Y
c.704C>G	c.C704G	S235C
c.704C>T	c.C704T	S235F
c.706T>C vai c.706T>A	c.T706C vai c.T706A	W236R
c.706T>G	c.T706G	W236G
c.707G>A vai c.708G>A	c.G707A vai c.G708A	W236X
c.707G>T	c.G707T	W236L
c.708G>C vai c.708G>T	c.G708C vai c.G708T	W236C
c.712A>C vai c.714T>A vai c.714T>G	c.A712C vai c.T714A vai c.T714G	S238R
c.718A>T	c.A718T	K240X
c.734G>A vai c.735G>A	c.G734A vai 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 vai c.778G>A	c.G778C vai c.G778A	G260R
c.782G>A	c.G782A	G261D
c.782G>T	c.G782T	G261V
c.784T>A vai c.784T>C	c.T784A vai c.T784C	W262R
c.785G>A vai c.786G>A	c.G785A vai c.G786A	W262X
c.785G>T	c.G785T	W262L
c.786G>C vai c.786G>T	c.G786C vai c.G786T	W262C
c.789T>A vai c.789T>G	c.T789A vai c.T789G	N263K
c.[790G>T; 805G>A]	c.G790T/G805A	D264Y/V269M

3. tabula. Mutācijas, kuras ārstēšanā ar Galafold (migalastatu) nevar izmainīt

Nukleotīdu izmaiņas	Nukleotīdu izmaiņas	Olbaltumvielu sekvenču izmaiņas
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 vai c.798T>G	c.T798A vai c.T798G	D266E
c.800T>G	c.T800G	M267R
c.801G>A (pieņemtā splaisīga vieta)	c.G801A (pieņemtā splaisīga vieta)	NEZINĀMS (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 vai c.816C>G	c.C816A vai c.C816G	N272K
c.817T>C vai c.819T>A vai c.819T>G	c.T817C vai c.T819A vai 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 vai c.831G>A	c.G830A vai c.G831A	W277X
c.834T>G vai c.834T>A	c.T834G vai 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 vai c.837G>T	c.G837C vai 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 vai c.859T>A	c.T859C vai c.T859A	W287R
c.859T>G	c.T859G	W287G
c.860G>A vai c.861G>A	c.G860A vai c.G861A	W287X
c.861G>C vai c.861G>T	c.G861C vai c.G861T	W287C

3. tabula. Mutācijas, kuras ārstēšanā ar Galafold (migalastatu) nevar izmainīt

Nukleotīdu izmaiņas	Nukleotīdu izmaiņas	Olbaltumvielu sekvenču izmaiņas
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 vai c.881T>A	c.T881G vai c.T881A	L294X
c.890C>G	c.C890G	S297C
c.890C>T	c.C890T	S297F
c.892A>C	c.A892C	N298H
c.894T>G vai c.894T>A	c.T894G vai 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 vai c.960T>A	c.T960G vai 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 vai c.982G>C	c.G982A vai 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 vai c.1018T>A	c.T1018C vai c.T1018A	W340R
c.1019G>A vai c.1020G>A	c.G1019A vai c.G1020A	W340X
c.1019G>C	c.G1019C	W340S
c.1021G>A	c.G1021A	E341K

3. tabula. Mutācijas, kuras ārstēšanā ar Galafold (migalastatu) nevar izmainīt

Nukleotīdu izmaiņas	Nukleotīdu izmaiņas	Olbaltumvielu sekvenču izmaiņas
c.1021G>T	c.G1021T	E341X
c.1022A>G	c.A1022G	E341G
c.1023A>C vai c.1023A>T	c.A1023C vai 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 vai c.1034C>A	c.C1034G vai c.C1034A	S345X
c.1042G>C	c.G1042C	A348P
c.1045T>C vai c.1045T>A	c.T1045C vai c.T1045A	W349R
c.1046G>A vai c.1047G>A	c.G1046A vai 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 vai c.1065C>G	c.C1065A vai 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 vai c.1081G>C	c.G1081A vai c.G1081C	G361R
c.1081G>T	c.G1081T	G361X
c.1088G>C	c.G1088C	R363P
c.1095T>A vai c.1095T>G	c.T1095A vai 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
c.1147T>C vai c.1149C>G vai c.1149C>A	c.T1147C vai c.C1149G vai 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

3. tabula. Mutācijas, kuras ārstēšanā ar Galafold (migalastatu) nevar izmainīt

Nukleotīdu izmaiņas	Nukleotīdu izmaiņas	Olbaltumvielu sekvenču izmaiņas
c.1187T>A	c.T1187A	F396Y
c.1192G>T	c.G1192T	E398X
c.1193A>C	c.A1193C	E398A
c.1196G>A vai c.1197G>A	c.G1196A vai c.G1197A	W399X
c.1196G>C	c.G1196C	W399S
c.1202C>G vai c.1202C>A	c.C1202G vai 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
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

3. tabula. Mutācijas, kuras ārstēšanā ar Galafold (migalastatu) nevar izmainīt

Nukleotīdu izmaiņas	Nukleotīdu izmaiņas	Olbaltumvielu sekvenču izmaiņas
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.113del6aa
c.354_368del	c.354_368del	p.Q119_Y123del
c.354_368del15	c.354_368del15	Q119_Y123del5
c.358del6	c.358del6	p.120del2aa/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.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.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
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.S241Ifs*27

3. tabula. Mutācijas, kuras ārstēšanā ar Galafold (migalastatu) nevar izmainīt

Nukleotīdu izmaiņas	Nukleotīdu izmaiņas	Olbaltumvielu sekvenču izmaiņas
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	NEZINĀMS
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.V281A delT282
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
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

3. tabula. Mutācijas, kuras ārstēšanā ar Galafold (migalastatu) nevar izmainīt

Nukleotīdu izmaiņas	Nukleotīdu izmaiņas	Olbaltumvielu sekvenču izmaiņas
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
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

3. tabula. Mutācijas, kuras ārstēšanā ar Galafold (migalastatu) nevar izmainīt

Nukleotīdu izmaiņas	Nukleotīdu izmaiņas	Olbaltumvielu sekvenču izmaiņas
c.1208delT	c.1208delT	p.L403X
c.1208ins21	c.1208ins21	NEZINĀMS
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	NEZINĀMS
g.2934_6378del	c.194+1561_370-891del	NEZINĀMS (E66_Y123del; del Exon2?)
g.2979_6442del	c.194+1606_369+1174del	NEZINĀMS (E66_Y123del; del Exon2)
g.3260_6410del	c.194+1887_370-859del	NEZINĀMS (E66_Y123del; del Exon2?)
g.3396_6012del	c.194+2023_370-1257del	NEZINĀMS (E66_Y123del; del Exon2?)
g.3422_6041delinsCG	c.194+2049_369+773del2620insCG	NEZINĀMS
g.5052_5079del28	g.5052_5079del28	NEZINĀMS
g.5106_5919delins231	c.207_369+651del814ins231	NEZINĀMS (del Exon2?)
g.5271_9366del4096insT	c.369+3_639+954del3129insT	NEZINĀMS (del Exon3 un 4?)
g.6009_9741del	c.369+741_640-390del	NEZINĀMS (del Exon3 un 4?)
g.6547_9783del	c.369+1279_640-348del	NEZINĀMS (del Exon3 un 4?)
g.6736_11545del	c.370-533_c.1290+277del	NEZINĀMS (del Exon3_7?)
g.7086_7487del	c.370-183_547+41del	NEZINĀMS (del Exon3?)
g.[10237_11932del; 11933_12083inv; 12084_12097del]	g.10237_11932del/11933_12083inv/12084_12097del	NEZINĀMS
g.>5.5kbdel to 3'UTR	c.?_?del	NEZINĀMS (delExon3_3'UTR?)
g.?_?del	c.?_?	NEZINĀMS (del Exon1_2?)
g.?_?del	c.195-?_547+?del	NEZINĀMS (del Exon2_3?)
g.?_?del	c.?_?del	NEZINĀMS (del Exon5_7?)
g.?_?dup	c.?_?dup	NEZINĀMS (Exon2_4dup?)
IVS1+2T>C	c.194+2T>C	NEZINĀMS

3. tabula. Mutācijas, kuras ārstēšanā ar Galafold (migalastatu) nevar izmainīt

Nukleotīdu izmaiņas	Nukleotīdu izmaiņas	Olbaltumvielu sekvenču izmaiņas
IVS1+39delAT	c.194+39delAT	NEZINĀMS
IVS1-1G>A	c.195-1G>A	NEZINĀMS
IVS1-1G>T	c.195-1G>T	NEZINĀMS
IVS1-2A>G	c.195-2A>G	NEZINĀMS
IVS1-2A>G; IVS1-49T>C	c.195-2A>G/195-49T>C	NEZINĀMS
IVS2+1G>A	c.369+1G>A	NEZINĀMS
IVS2+1G>T	c.369+1G>T	NEZINĀMS
IVS2+2T>G	c.369+2T>G	NEZINĀMS
IVS2-2A>G	c.370-2A>G	NEZINĀMS
IVS3+1G>A	c.547+1G>A	NEZINĀMS
IVS3+1G>C	c.547+1G>C	NEZINĀMS
IVS3+1G>T	c.547+1G>T	NEZINĀMS
IVS3-1G>A	c.548-1G>A	NEZINĀMS
IVS3-1G>C	c.548-1G>C	NEZINĀMS
IVS3-1G>T	c.548-1G>T	NEZINĀMS
IVS3-2A>G	c.548-2A>G	NEZINĀMS
IVS3-162A>T	c.548-162A>T	NEZINĀMS
IVS4+1G>A	c.639+1G>A	NEZINĀMS
IVS4+1G>C	c.639+1G>C	NEZINĀMS
IVS4+4A>T	c.639+4A>T	NEZINĀMS
IVS4+861C>T	c.639+861C>T	NEZINĀMS
IVS4+919G>A	c.639+919G>A	NEZINĀMS
IVS4-1G>A	c.640-1G>A	NEZINĀMS
IVS4-1G>T	c.640-1G>T	NEZINĀMS
IVS4-2A>T	c.640-2A>T	NEZINĀMS
IVS4-3C>G	c.640-3C>G	NEZINĀMS
IVS4-4A>C	c.640-4A>C	NEZINĀMS
IVS4-11T>A	c.640-11T>A	NEZINĀMS
IVS4-859C>T	c.640-859C>T	NEZINĀMS
IVS5+1G>T	c.801+1G>T	NEZINĀMS
IVS5+2T>C	c.801+2T>C	NEZINĀMS
IVS5+3A>G	c.801+3A>G	NEZINĀMS
IVS5+3A>T	c.801+3A>T	NEZINĀMS
IVS5+4A>G	c.801+4A>G	NEZINĀMS
IVS5-2A>G	c.802-2A>G	NEZINĀMS
IVS6+1G>T	c.999+1G>T	NEZINĀMS
IVS6+2T>C	c.999+2T>C	NEZINĀMS
IVS6-1G>A	c.1000-1G>A	NEZINĀMS
IVS6-1G>C	c.1000-1G>C	NEZINĀMS
IVS6-2A>G	c.1000-2A>G	NEZINĀMS
IVS6-2A>T	c.1000-2A>T	NEZINĀMS
IVS6-10G>A; IVS6-22C>T	c.1000-10G>A/1000-22C>T	NEZINĀMS

NP GAL 0719

Ne visām mutācijām ir veiktas pārbaudes.

Farmakodinamiskā iedarbība

Ārstēšanas ar *Galafold* rezultātā II fāzes farmakodinamikas pētījumos baltajos asinsķermenīšos un vairumam pacientu arī ādā un nierēs palielinājās endogēnās α -Gal A darbības līmenis. Pacientos ar maināmu mutāciju novēroja GL-3 līmeņu pazemināšanos urīnā un nieru intersticiālajos kapilāros.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Klīnisko efektivitāti un drošumu ārstēšanā ar *Galafold* novērtēja divos III fāzes pivotālajos klīniskajos pētījumos un divos atklātā pētījuma pagarinājumos (*OLE*). Visi pacienti saņēma ieteikto devu – 123 mg *Galafold* katru otro dienu.

Pirmais III fāzes pētījums (*ATTRACT*) bija randomizēts atklāts pētījums ar aktīvu salīdzināšanas līdzekli, kurā novērtēja *Galafold* efektivitāti un drošumu, salīdzinot ar enzīmu aizstājterapiju (*EAT*) (bētaagalzidāze, agalzidāzes alfa) 52 vīriešu un sieviešu dzimuma pacientiem ar Fabri slimību, kuri saņēma *EAT* pirms pētījuma uzsākšanas un kuru mutācijas bija izmaināmas (*EAT*-terapija iepriekš ārstētiem pacientiem). Pētījums bija strukturēts divos periodos. Pirmajā periodā (18 mēneši) *EAT* saņēmušie pacienti tika randomizēti, lai pārietu no *EAT* lietošanas uz *Galafold* vai turpinātu lietot *EAT*. Otrais periods bija izvēles 12 mēnešu atklāts pētījuma pagarinājums, kurā visas pētāmās personas saņēma *Galafold*.

Otrais III fāzes pētījums (*FASETS*) bija 6 mēnešu ilgs, randomizēts, dubultmaskēts, placebo kontrolēts pētījums (6. mēnesī) ar 18 mēnešu ilgu atklāto periodu, kurā novērtēja *Galafold* efektivitāti un drošumu 50 vīriešiem un sievietēm ar Fabri slimību, kuri iepriekš nebija saņēmuši *EAT* vai arī saņēma, taču bija pārtraukuši tās lietošanu vismaz 6 mēnešus, un kuru mutācijas bija izmaināmas (*EAT*-terapija agrāk neārstētiem pacientiem).

Pirmais *OLE* pētījums (*AT1001-041*) ietvēra pacientus no II un III fāzes pētījumiem un ir pabeigts. Vidējā iedarbības pakāpe *Galafold* 123 mg tirgū pieejamajai devai, lietojot katru otro dienu, pacientiem, kuri pabeidza pētījumu *AT1001-041*, bija 3,57 (\pm 1,23) gadi ($n=85$). Maksimālā iedarbība bija 5,6 gadi.

Otrais *OLE* pētījums (*AT1001-042*) ietvēra gan pacientus, kuri pārcelti no *OLE* pētījuma *AT1001-041*, gan iekļauti tieši no III fāzes pētījuma *ATTRACT*, un tas vēl turpinās.

Nieru darbība

Pētījumā ar *EAT*-terapiju iepriekš ārstētiem pacientiem nieru darbība ārstēšanā ar *Galafold* saglabājās stabila līdz pat 18 mēnešiem. Vidējais $eGF_{\text{CKD-EPI}}$ rādītājs gadā bija -0,40 ml/min/1,73 m² (95% TI: -2,272, 1,478; $n=34$) ar *Galafold* ārstētu pacientu grupā, salīdzinot ar -1,03 ml/min/1,73 m² (95% TI: -3,636, 1,575; $n=18$) *EAT* ārstētu pacientu grupā. Vidējais $eGF_{\text{CKD-EPI}}$ izmaiņu rādītājs no sākumstāvokļa gadā pacientiem, kuri ārstēti 30 mēnešus ar *Galafold*, bija -1,72 ml/min/1,73 m² (95% TI: -2,653, -0,782; $n=31$).

Pētījumā ar *EAT*-terapiju agrāk neārstētiem pacientiem un atklāto pagarināto posmu nieru darbība saglabājās stabila līdz 5 gadiem pacientiem, kuri saņēma *Galafold*. Vidējais izmaiņu rādītājs pēc aptuveni 3,4 gadu ilgas ārstēšanas bija -0,74 ml/min/1,73 m² gadā (95% TI: -1,89, 0,40; $n=41$). 6 mēnešu placebo kontrolētā perioda sākumā rādītājos netika novērotas klīniski nozīmīgas atšķirības.

Kreisā kambara masas indekss (KKMI)

Pētījumā ar *EAT*-terapiju iepriekš ārstētiem pacientiem pēc 18 mēnešu ilgas ārstēšanas ar *Galafold* novēroja statistiski nozīmīgu *KKMI* samazināšanos ($p < 0.05$). *Galafold* grupas sākuma vērtības bija 95,3 g/m², enzīmu aizstājterapijas grupas sākuma vērtības bija 92,9 g/m², un vidējās *LVMi* izmaiņas 18. mēnesī, salīdzinot ar sākuma vērtībām, *galafold* grupai bija -6,6 (95% TI: -11,0, -2,1; $n=31$) un enzīmu aizstājterapijas grupai bija -2,0 (95% TI: -11,0, 7,0; $n=13$). Izmaiņu *KKMI* (g/m²) rādītājs no sākumstāvokļa līdz 18. mēnesim pacientiem ar kreisā kambara hipertrofiju (sievietēm ar sākumstāvokļa *KKMI* > 95 g/m² un vīriešiem ar sākumstāvokļa *KKMI* > 115 g/m²) bija -8,4 (95% TI:

-15,7, 2,6; n=13) ar migalastatu un 4,5 (95% TI: -10,7, 18,4; n=5) ar EAT. Pēc 30 mēnešu ārstēšanas ar *Galafold* vidējais izmaiņu rādītājs no sākumstāvokļa KKMI bija -3,8 (95% TI: -8,9, 1,3; n=28) vidējais izmaiņu rādītājs no sākumstāvokļa KKMI pacientiem ar kreisā kambara hipertrofiju bija -10,0 (95% TI: -16,6, -3,3; n=10).

Pētījumā ar EAT-terapiju agrāk neārstētiem pacientiem *Galafold* lietošana uzrādīja statistiski nozīmīgu KKMI samazināšanos ($p < 0,05$); vidējais izmaiņu rādītājs no sākumstāvokļa 18.-24. mēnesī bija -7,7 (95% TI: -15,4, -0,01; n=27). Pēc papildu *OLE* vidējais KKMI izmaiņu rādītājs no sākumstāvokļa 36. mēnesī bija -8,3 (95% TI: -17,1, 0,4; n=25) un 48. mēnesī bija -9,1 (95% TI: -20,3, 2,0; n=18). Vidējais KKMI izmaiņu rādītājs pēc 18-24 mēnešiem pacientiem ar kreisā kambara hipertrofiju sākumstāvoklī (sievietēm ar sākumstāvokļa KKMI $> 95 \text{ g/m}^2$ vai vīriešiem ar sākumstāvokļa KKMI $> 115 \text{ g/m}^2$) bija -18,6 (95% TI: -38,2, 1,0; n=8). Pēc papildu *OLE* vidējais KKMI izmaiņu rādītājs no sākumstāvokļa pacientiem ar kreisā kambara hipertrofiju 36. mēnesī bija -30,0 (95% TI: -57,9, -2,2; n=4) un 48. mēnesī bija -33,1 (TI: -60,9, -5,4; n=4). Klīniski nozīmīgas KKMI atšķirības 6 mēnešu placebo kontrolētā perioda sākumā netika novērotas.

Slimības substrāts

Pētījumā ar EAT-terapiju iepriekš ārstētiem pacientiem plazmas lyso-Gb3 līmeņi nedaudz palielinājās, bet saglabājās zemi pacientiem, kuru mutācijas bija izmaināmas un tika ārstētas ar *Galafold* 30 pētījuma mēnešus. Plazmas lyso-Gb3 līmeņi arī saglabājās zemi līdz pat 18 mēnešiem pacientiem, kuri turpināja saņemt EAT.

Pētījumā ar EAT-terapiju agrāk neārstētiem pacientiem *Galafold* uzrādīja statistiski nozīmīgu plazmas lyso-Gb₃ koncentrācijas samazinājumu un nieru intersticiālo kapilāru GL-3 iekļaušanu pacientiem, kuru mutācijas bija izmaināmas. Pacienti, kuri tika randomizēti *Galafold* saņemšanai, 1. posmā uzrādīja statistiski nozīmīgu lielāku intersticiālo kapilāru GL-3 uzkrāšanās samazinājumu ($\pm \text{SEM}$) ($-0,25 \pm 0,10$; -39%) 6. mēnesī, salīdzinot ar placebo ($0,07 \pm 0,13$; + 14%) ($p = 0,008$). Arī pacienti, kuri tika randomizēti placebo ārstēšanai 1. posmā un pārgāja uz *Galafold* terapiju 6. mēnesī (2. posms), uzrādīja statistiski nozīmīgu intersticiālo kapilāru GL-3 uzkrāšanās samazinājumu 12. mēnesī ($-0,33 \pm 0,15$; -58%) ($p = 0,014$). Vairākos nieru šūnu tipos novēroja GL-3 līmeņu samazināšanos kvalitatīvā izteiksmē: podocīti, mezangiālās šūnas un glomerulāro kapilāru endotēlija šūnas attiecīgi vairāk nekā 12 mēnešos, ārstējot ar *Galafold*.

Kombinētais klīniskais iznākums

Pētījumā ar EAT-terapiju iepriekš ārstētiem pacientiem, kur kombinētā klīniskā iznākuma analīzes pamatā bija nieru, sirds un cerebrovaskulāras epizodes vai nāves iestāšanās gadījumi, tika pierādīts, ka novēroto epizožu sastopamības biežums *Galafold* terapijas grupā bija 29%, salīdzinot ar 44% EAT grupā 18 mēnešu laikā. Epizožu biežums pacientiem, kas tika ārstēti ar *Galafold* 30 mēnešus (32%) bija līdzīgs 18 mēnešu periodam.

Pacientu ziņotais iznākums — kuņģa-zarnu trakta simptomu vērtēšanas skala

Pētījumā ar EAT-terapiju agrāk neārstētiem pacientiem kuņģa-zarnu trakta simptomu vērtēšanas skalas analīzes uzrādīja, ka ārstēšana ar *Galafold* izraisīja statistiski nozīmīgus uzlabojumus ($p < 0,05$), salīdzinot ar placebo no sākumstāvokļa līdz 6. mēnesim diarejas gadījumā, un atviļņa slimības gadījumā pacientiem ar sākumstāvokļa simptomiem. Atklātā pagarinājuma laikā statistiski nozīmīgus uzlabojumus ($p < 0,05$) no sākumstāvokļa novēroja diarejas un gremošanas traucējumu gadījumos ar uzlabošanās tendenci aizcietējuma gadījumā.

Pediatriiskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus par *Galafold* vienā vai vairākās pediatriiskās populācijas apakšgrupās Fabri slimības ārstēšanai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Absolūtā biopieejamība (AUC) vienai perorālai 150 mg migalastatahidrohlorīda devai vai vienai 2 stundu 150 mg intravenozai infūzijai bija aptuveni 75%. Pēc vienas perorālās 150 mg migalastatahidrohlorīda šķīduma devas laiks līdz maksimālai koncentrācijai plazmā bija aptuveni 3 stundas. Plazmas migalastata iedarbība ($AUC_{0-\infty}$) un C_{max} uzrādīja pieaugumu proporcionāli devai, lietojot migalastata hidrohlorīda perorālo devu no 50 mg līdz 1250 mg.

Migalastats kopā ar augsta tauku satura maltīti vai 1 stundu pirms augsta tauku satura vai vieglas maltītes, vai 1 stundu pēc vieglas maltītes izraisīja nozīmīgu pazemināšanos — no 37% līdz 42% vidējā kopējā migalastata iedarbībā ($AUC_{0-\infty}$) un no 15% līdz 40% pazemināšanos vidējā maksimālā migalastata iedarbībā (C_{max}), salīdzinot ar lietošanu tukšā dūšā. Skatīt 4.2. apakšpunktu.

Izkliede

Veseliem brīvprātīgajiem migalastata izkļiedes tilpums (V_z/F) pēc vienas iekšķīgas devas pieaugošā secībā (25-675 mg migalastataHCl) bija no 77 līdz 133 l, kas norāda, ka tā tiek labi izkļiedēta audos un ir lielāka par kopējo ķermeņa ūdens daudzumu (42 litriem). Saistīšanās ar plazmas olbaltumvielām pēc [^{14}C]-migalastatahidrohlorīda lietošanas koncentrācijā no 1 un 100 μM netika konstatēta.

Biotransformācija

Pamatojoties uz *in vivo* pētījumos iegūtajiem datiem, migalastats ir UGT substrāts kā eliminācijas ceļš nelielā daudzumā. Pamatojoties uz *in vitro* pētījumiem, migalastats nav P-glikoproteīna (P-gp) substrāts un ir maz ticams, ka migalastatam varētu rasties mijiedarbība ar citām zālēm — citohromu P450s. Farmakokinētiskajā pētījumā, iesaistot veselus brīvprātīgos vīriešus ar 150 mg [^{14}C]-migalastataHCl, atklāja, ka 99% no plazmā konstatētās, ar radioaktīvo izotopu iezīmētās devas sastāvēja no migalastata (77%) neizmainītā veidā un 3 dehidrogenētiem O-glikuronīdu konjugātiem metabolītiem M1 uz M3 (13%). Neizdalījās aptuveni 9% no kopējā radioaktīvās vielas daudzuma.

Eliminācija

Farmakokinētiskajā pētījumā, iesaistot veselus brīvprātīgos vīriešus ar 150 mg [^{14}C]-migalastatahidrohlorīdu, atklāja, ka aptuveni 77% ar radioaktīvo izotopu iezīmētās devas izdalījās ar urīnu, no kurām 55% devas izdalījās neizmainīta migalastata veidā un 4% kā M1, M2 un M3. Apmēram 5% no kopējās parauga radioaktivitātes bija neizdalītās sastāvdaļas. Aptuveni 20% no kopējās ar radioaktīvo izotopu iezīmētās devas izdalījās ar fekālijām ar migalastatu nemainīgā veidā, kas bija vienīgā izmērītā sastāvdaļa.

Pēc pieaugušām perorālām devām (25-675 mg migalastatahidrohlorīda) klīrensa tendences netika konstatētas, CL/F). 150 mg devā CL/F bija aptuveni 11 līdz 14 l/h. Pēc tādu pašu devu lietošanas vidējais eliminācijas pusperiods ($t_{1/2}$) ir aptuveni 3 līdz 5 stundas.

Īpašas pacientu grupas

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Galafold nav pētītas pacientiem ar Fabri slimību, kuriem aprēķinātais GFĀ ir mazāks par 30 ml/min/1,73 m². Vienas devas pētījumā ar *Galafold*, iesaistot pacientus, kam nebija Fabri slimības, bet ar dažādas pakāpes nieru mazspēju, iedarbība tika palielināta 4,3 reizes pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (GFĀ < 30 ml/min/1,73 m²).

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

Nav veikti pētījumi pacientiem ar aknu darbības traucējumiem Nav sagaidāms, ka metabolisma un izdalīšanās ceļā pavājināta aknu darbība var ietekmēt migalastata farmakokinētiku.

Gados vecāki pacienti (> 65 gadi)

Galafold klīniskajos pētījumos iesaistīja nelielu pacientu skaitu no 65 gadu vecuma. Populācijas farmakokinētikas plazmas migalastata klīrensa analīzē pētījumā ar EAT-terapiju agrāk neārstētiem pacientiem tika izvērtēta vecuma ietekme. Klīrensa atšķirība Fabri pacientiem ≥ 65 gadu vecumā un <65 gadu vecumā bija 20%, kas netika uzskatīta par klīniski nozīmīgu.

Dzimums

Migalastatafarmakokinētiskās īpašības būtiski neatšķirās starpsievietēm un vīriešiem, gan veseliem brīvpārītājiem, gan pacientiem ar Fabri slimību.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos pētījumos iegūtie dati neuzrādīja īpašu risku cilvēkiem, pamatojoties uz vienas devas un atkārtotas devas pētījumiem, izņemot pārejošu un pilnībā atgriezenisku neauglību žurku tēviņiem, kas saistīta ar migalastata terapiju. Tika ziņots par neauglību, kas saistīta ar migalastata terapiju atbilstošās klīnikās lietojamajās devās. Pilnīgu atgriezeniskumu novēroja 4 nedēļas pēc devu lietošanas pārtraukšanas. Līdzīgi secinājumi tika atzīmēti pirmsklīniskajos pētījumos pēc ārstēšanas ar citiem iminocukuriem. Veicot embrija-augļa toksicitātes pētījumu trušiem, novēroja embrija-augļa nāves iestāšanos, samazinātu augļa vidējo svaru, aizkavētu osifikāciju un nedaudz paaugstinātu nelielu skeleta anomāliju biežumu tikai devās, kas saistītas ar toksicitāti mātītēm

104 nedēļu kancerogenitātes pētījumā ar žurkām biežāk novēroja aizkuņģa dziedzera saliņu šūnu adenomu tēviņiem devā, kas ir 19 reizes augstāka par iedarbību (*AUC*) klīniski efektīvā devā. Tas ir izplatīts spontāns audzējs ar *adlibitum* barotiem žurku tēviņiem. Tā kā nav līdzīgu atradņu par mātītēm, nav genotoksicitātes vai kancerogenitātes secinājumu pētījumā ar Tg.rasH2 pelēm, un nav arī secinājumu par preneoplastisko aizkuņģa dziedzera attiecībā uz grauzējiem vai pērtiķiem, šo novērojumu žurku tēviņos nevar attiecināt uz ārstēšanu un nav zināms, vai šī sakarība attiecināma arī uz cilvēkiem.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Kapsulas saturs

Preželatinizēta kukurūzas ciete
Magnija stearāts

Kapsulas apvalks

Želatīns
Titāna dioksīds (E171)
Indigotīns (E132)

Uzdrukas tinte

Šellaka
Melnais dzelzs oksīds
Kālija hidroksīds

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

4 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra. Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

PVH / PHTFE / PVH/Al blisteris.

Iepakojumā 14 kapsulas.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

AmicusTherapeutics UK Ltd
PhoenixHouse,
OxfordRoad,
TatlingEnd,
GerrardsCross,
Buckinghamshire
SL9 7AP
Lielbritānija
tel.: +44 1753 888 567
fakss: +44 1753 437 192
e-pasts: info@amicusrx.co.uk

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

ES/1/15/1082/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

26. maijs 2016

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

DD. mēnesis GGGG.

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Papildināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Galafold 123 mg cietās kapsulas
migalastat

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra kapsula satur migalastatahidrohlorīdu, kas atbilst 123 mg migalastata.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

14 cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Neēdiet vismaz 2 stundas pirms un 2 stundas pēc zāļu lietošanas, lai nodrošinātu vismaz 4 stundu gavēni. Lietojiet vienā un tajā pašā laikā katru dienu.

Norijiet kapsulu veselu. Kapsulu nedrīkst sagriezt uz pusēm, saspiest vai sakost.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

Lietot *Galafold* kapsulu katru otro dienu, savukārt dienās, kad nelietojat *Galafold*, izspiest perforēto aplīti blistera plāksnītē.

Atvēršanas norādījumi

1. NOSPIEDIET un turiet aiz cilpiņas kreisajā pusē
2. Labajā pusē IZVELCIET laukā plāksnīti
3. IZSPIEDIET kapsulu caur foliju
4. IESPIEDIET plāksnīti atpakaļ turētājā

Lai piekļūtu zāļu lietošanas instrukcijai, skenējiet zemāk norādīto kodu.

Jāiekļauj QR kods + www.galafoldsmpc.co.uk

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

AmicusTherapeutics UK Ltd
PhoenixHouse,
OxfordRoad,
TatlingEnd,
GerrardsCross,
Buckinghamshire
SL9 7AP
Lielbritānija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

ES/1/15/1082/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Galafold 123 mg cietās kapsulas

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

<2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.>

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC: {numurs}

SN: {numurs}

NN: {numurs}

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ STARPIEPAKOJUMA

BLISTERA PLĒVE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Galafold 123 mg cietās kapsulas
migalastat

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

AmicusTherapeutics UK, Ltd

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

DERĪGS LĪDZ:

4. SĒRIJAS NUMURS

SĒRIJA:

5. CITI

Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

Dienās, kurās nelietojat *Galafold*, izspiediet perforētos aplīšus.

Galafold ir jālieto katru otro dienu.

Sākuma datums:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ STARPIEPAKOJUMA

BLISTERA FOLIJA

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

4. SĒRIJAS NUMURS

SĒRIJA:

5. CITI

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Galafold 123 mg cietās kapsulas

Migalastat

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsi.
- Šīs zāles ir parakstītas Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt

1. Kas ir *Galafold* un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms *Galafold* lietošanas
3. Kā lietot *Galafold*?
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt *Galafold*?
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir *Galafold* un kādam nolūkam tās lieto

Galafold satur aktīvo vielu migalastātu.

Šīs zāles lieto Fabri slimības ilgtermiņa ārstēšana pieaugušajiem un pusaudžiem no 16 gadu vecuma, kuriem ir noteiktas ģenētiskās mutācijas (izmaiņas).

Fabri slimību izraisa enzīma alfa-galaktosidāzes A (a-Gal A) nepietiekamība vai trūkums. Atkarībā no mutācijas (izmaiņu) veida gēnā, kas ražo α -Gal A, enzīms nedarbojas pareizi vai tā trūkst. Šis enzīma defekts izraisa patoloģiskus taukveida vielas nogulsņējumus, ko sauc par globotriaozilkeramīdu (GL-3) nierēs, sirdī un citos orgānos, kas izraisa Fabri slimības simptomus.

Šīs zāles darbojas, stabilizējot enzīmu, ko ražo organisms dabiskā veidā, lai uzlabotu tā darbību, tādējādi samazinot GL-3 daudzumu, kas uzkrājas šūnās un audos.

2. Kas Jums jāzina pirms *Galafold* lietošanas

Nelietojiet *Galafold*, ja:

- Jums ir alerģija (paaugstināta jutība) pret migalastātu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms *Galafold* lietošanas konsultējieties ar ārstu, ja Jūs pašlaik lietojat enzīmu aizstājterapiju.

Galafold nedrīkst lietot, ja Jūs saņemat enzīmu aizstājterapiju.

Kamēr Jūs lietosiet *Galafold*, Jūsu ārsts ik pēc 6 mēnešiem pārbaudīs Jūsu veselības stāvokli. Ja Jums pasliktinās veselības stāvoklis, ārsts Jums var veikt papildus izmeklējumus vai arī pārtraukt ārstēšanu ar *Galafold*.

Bērni un pusaudži

Šo zāļu drošums un efektivitāte bērniem un pusaudžiem jaunākiem par 16 gadiem nav izpētīts, tāpēc drošums un efektivitāte šajā vecuma grupā nav pierādīta.

Citas zāles un Galafold

Pastāstiet savam ārstam, farmaceitam vai medmāsai par visām zālēm, kuras lietojat, esat lietojis pēdējā laikā vai varētu lietot, jo citas zāles var palielināt vai samazināt *Galafold* daudzumu Jūsu organismā.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

Grūtniecība

Pieredze šo zāļu lietošanā grūtniecēm ir ļoti ierobežota. Ja Jums ir iestājusies grūtniecība vai domājat, ka Jums varētu būt iestājusies grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar savu ārstu vai farmaceitu. Lietojot *Galafold*, Jums jāizmanto efektīvo kontracepcijas līdzekļi.

Barošana ar krūti

Nelietojiet šīs zāles, ja barojat bērnu ar krūti, kamēr neesat konsultējies ar savu ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Vēl nav zināms, vai zāles nokļūst mātes pienā. Jūsu ārsts izlems, vai Jums ir jāpārtrauc barošana ar krūti vai īslaicīgi jāpārtrauc zāļu lietošana.

Vīriešu fertilitāte

Vēl nav zināms, vai šīs zāles ietekmē vīriešu fertilitāti. Nav pētīta *Galafold* ietekme uz cilvēku fertilitāti.

Sieviešu fertilitāte

Vēl nav zināms, vai šīs zāles ietekmē sievietes fertilitāti.

Ja Jūs plānojat mazulī, konsultējieties ar savu ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Maz ticams, ka šīs zāles var ietekmēt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

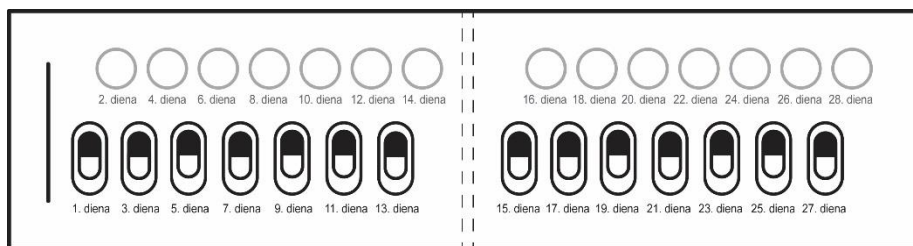
3. Kā lietot Galafold

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā Jums to ir norādījis ārsts, farmaceits vai medmāsa. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

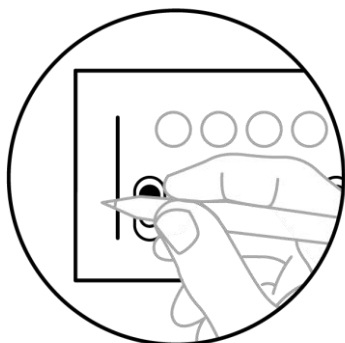
Lietojiet vienu kapsulu katru otro dienu vienā un tajā pašā laikā. Nelietojiet *Galafold* divas dienas pēc kārtas.

Neēdiet vismaz 2 stundas pirms un 2 stundas pēc zāļu lietošanas. Lai ļautu zālēm pilnībā uzsūkties, nepieciešamas, lai vismaz 4 stundas paietu bez ēšanas. Šajā laikā var lietot dzidrus šķidrumus, tostarp gāzētos dzērienus.

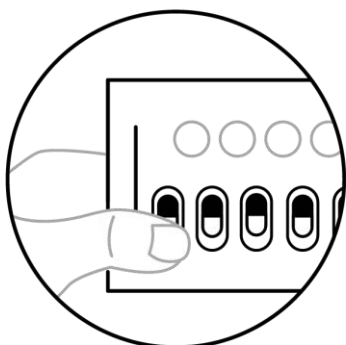
Norijiet kapsulu veselu. Kapsulu nedrīkst sagriezt uz pusēm, saspīst vai sakost.



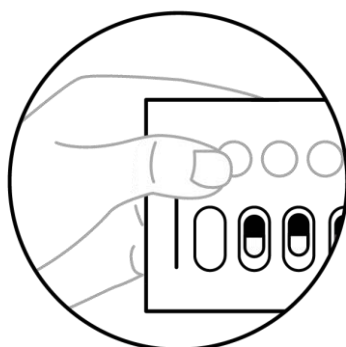
Viena *Galafold* blistera plāksnīte = 14 cietās kapsulas = 28 dienu terapija



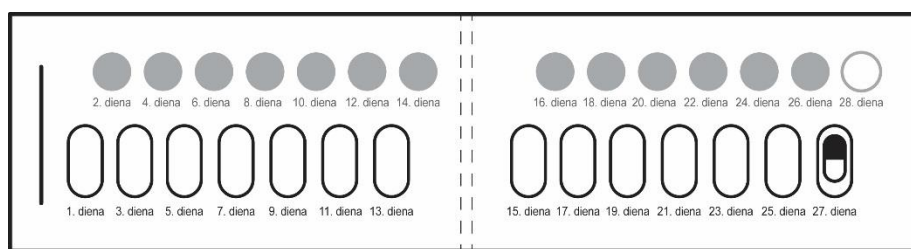
Lietojot zāles pirmajā dienā no jaunas blistera plāksnītes, ierakstiet datumu uz blistera plāksnītes.



Pēc tam izspiediet kreisajā pusē kapsulu, kas marķēta ar „Day 1” (1.diena).



Nākamajā dienā izspiediet caurumoto balto apli, kas marķēts ar „Day 2” (2. diena). Tas palīdzēs Jums atcerēties, kurā dienā lietojāt zāles. Lietojiet *Galafold* katru otro dienu.



Pēc 2. dienas spiediet blistera plāksnītes labajā pusē.

Izspiediet lietojamās kapsulas nepāra dienās un pāra dienās izspiediet perforētos baltos aplišus līdz pat 28. dienai ieskaitot.

Ja esat lietojis *Galafold* vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis vairāk kapsulu nekā noteikts, pārtrauciet zāļu lietošanu un konsultējieties ar savu ārstu. Jums var rasties galvassāpes un reibonis.

Ja esat aizmirsis lietot *Galafold*

Ja esat aizmirsis lietot kapsulu parastajā laikā, taču atceraties par to vēlāk, Jūs varat lietot kapsulu tikai, ja nav pagājušas vairāk kā 12 stundas no Jūsu parastā devas lietošanas laika. Ja pagājušas vairāk kā 12 stundas, Jums ir jāatsāk *Galafold* lietošana nākamās plānotās devas dienā un laikā saskaņā ar katras otrās dienas dozēšanas grafiku. Nelietojiet dubultu kapsulu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja pārtraucat lietot *Galafold*

Nepārtrauciet šo zāļu lietošanu, iepriekš nekonsultējoties ar savu ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ļoti bieži: var ietekmēt vairāk nekā 1 pacientu no 10

- Galvassāpes

Bieži: var ietekmēt līdz 1 pacientam no 10)

- | | | |
|---|---|---|
| • Sirdsklauves (pastiprinātas sirdsdarbības sajūta) | • Paaugstināts kreatinīnfosfokināzes līmenis asinīs | • Olbaltumvielu saturs urīnā (proteinūrija) |
| • Griešanās sajūta (vertigo) | • Ķermeņa masas palielināšanās | • Elpas trūkums (aizdusa) |
| • Caureja | • Muskuļu spazmas | • Deguna asiņošana (epistaksis) |
| • Slikta dūša (nelabums) | • Muskuļu sāpes (mialģija) | • Izsitumi |
| • Vēdergrauzes | • Sāpīgs un stīvs kakls (greizais kakls) | • Ilgstoša nieze (prurīts) |
| • Aizcietējums | • Tirpšana ekstremitātēs (parestēzija) | • Sāpes |
| • Sausa mute | • Reibonis | |
| • Neatliekama vajadzība izkārnīties | • Samazināta taustes sajūta vai jutība (hipoestēzija) | |
| • Gremošanas traucējumi (dispepsija) | • Depresija | |
| • Nogurums | | |

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt *Galafold*

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un blistera pēc „Derīgs līdz” vai „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra. Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko *Galafold* satur?

- Aktīvā viela ir migalastats. Katra kapsula satur migalastatahidrohlorīdu, kas atbilst 123 mg migalastata.
- Citas sastāvdaļas ir:
Kapsulas saturs: preželatinizēta kukurūzas ciete un magnija stearāts
Kapsulas apvalks: želatīns, titāna dioksīds un indigotīns
Uzdrukas tinte: šellaka, melnais dzelzs oksīds, un kālija hidroksīds

Galafold ārējais izskats un iepakojums

Necaurspīdīgas, zilas un baltas cietās kapsulas ar melnas tintes uzdruku „A1001”, satur baltas līdz gaiši brūnas krāsas pulveri.

Galafold ir pieejamas blisteriekājumā, kas satur 14 kapsulas.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

AmicusTherapeutics UK Ltd
PhoenixHouse,
OxfordRoad,
TatlingEnd,
GerrardsCross,
Buckinghamshire
SL9 7AP
Lielbritānija
tel +44 1753 888 567
fax +44 1753 437 192
e-mail info@amicusrx.co.uk

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību (ja nevarat sazināties ar Amicus pārstāvi pa tālruni, lūdzu, sazinieties pa tālāk norādīto e-pasta adresi):

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Amicus Therapeutics, UK Ltd
Tel: 880033167
E-pasts: MedInfo@amicusrx.com

България

Amicus Therapeutics, UK Ltd
Тел.: 008001113214
E-pasts: MedInfo@amicusrx.com

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Amicus Therapeutics, UK Ltd
Tel: 800142207
E-pasts: MedInfo@amicusrx.com

Magyarország

Amicus Therapeutics, UK Ltd
Tel.: 0680021202
E-pasts: MedInfo@amicusrx.com

Danmark

Amicus Therapeutics, UK Ltd
Tlf: 80253262
E-pasts: MedInfo@amicusrx.com

Malta

Amicus Therapeutics, UK Ltd
Tel: 80062674
E-pasts: MedInfo@amicusrx.com

Deutschland

AmicusTherapeuticsGmbH
Tel: + 49 89 2488 798 10 un 0800 000 2038
E-pasts: MedInfo@amicusrx.com

Nederland

AmicusTherapeutics BV
Tel: + 31 20 235 8510 un 0800 0228399
E-pasts: MedInfo@amicusrx.com

Eesti

Amicus Therapeutics, UK Ltd
Tel: 8000111911
E-pasts: MedInfo@amicusrx.com

Norge

Amicus Therapeutics, UK Ltd
Tlf: 80013837
E-pasts: MedInfo@amicusrx.com

Ελλάδα

Amicus Therapeutics, UK Ltd
Τηλ: 00800126169
E-pasts: MedInfo@amicusrx.com

Österreich

Amicus Therapeutics, UK Ltd
Tel: 0800005475
E-pasts: MedInfo@amicusrx.com

España

AmicusTherapeutics S.L.U.
Tel: +34 900 941 616
E-pasts: MedInfo@amicusrx.com

Polska

Amicus Therapeutics, UK Ltd
Tel.: 008001215475
E-pasts: MedInfo@amicusrx.com

France

AmicusTherapeutics SAS
Tél: +33 800 906 788

Portugal

Amicus Therapeutics, UK Ltd
Tel: 800812531

E-pasts: MedInfo@amicusrx.com

Hrvatska

Amicus Therapeutics, UK Ltd
Tel: 0800222452
E-pasts: MedInfo@amicusrx.com

Ireland

Amicus Therapeutics, UK Ltd
Tel: 1800936230
E-pasts: MedInfo@amicusrx.com

Ísland

Amicus Therapeutics, UK Ltd
Sími: 8007634
E-pasts: MedInfo@amicusrx.com

Italia

Amicus Therapeutics S.r.l.
Tel: 800795572
E-pasts: MedInfo@amicusrx.com

Κύπρος

Amicus Therapeutics, UK Ltd
Τηλ: 80097595
E-pasts: MedInfo@amicusrx.com

Latvija

Amicus Therapeutics, UK Ltd
Tel: 80005391
E-pasts: MedInfo@amicusrx.com

E-pasts: MedInfo@amicusrx.com

România

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

Slovenija

Amicus Therapeutics, UK Ltd
Tel: 080081794
E-pasts: MedInfo@amicusrx.com

Slovenská republika

Amicus Therapeutics, UK Ltd
Tel: 0800002437
E-pasts: MedInfo@amicusrx.com

Suomi/Finland

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

Sverige

Amicus Therapeutics, UK Ltd
Tel: 020795493
E-pasts: MedInfo@amicusrx.com

United Kingdom

Amicus Therapeutics, UK Ltd
Tel: 08082346864 un +44 175 3888 567
E-pasts: MedInfo@amicusrx.com

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>. Tur ir arī saites uz citām tīmekļa vietnēm par retām slimībām un to ārstēšanu.