

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Galafold 123 mg cápsulas duras

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula contiene clorhidrato de migalastat equivalente a 123 mg de migalastat. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura.

Cápsula dura de tamaño 2 (6,4 x 18,0 mm) con extremo azul opaco y cuerpo blanco opaco con la impresión «A1001» en negro que contiene un polvo de blanco a marrón claro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Galafold está indicado para el tratamiento a largo plazo de adultos y adolescentes de 16 años de edad y mayores con un diagnóstico confirmado de enfermedad de Fabry (deficiencia de α -galactosidasa A) y portadores de mutaciones susceptibles de responder al tratamiento (ver tablas en sección 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con Galafold debe ser iniciado y supervisado por médicos especialistas con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad de Fabry. Galafold no está indicado para un uso simultáneo con la terapia de sustitución enzimática (ver sección 4.4).

Posología

La posología recomendada en adultos y adolescentes de 16 años de edad y mayores es de 123 mg de migalastat (1 cápsula) en días alternos a la misma hora del día.

Dosis olvidadas

Galafold no se debe tomar durante 2 días consecutivos. Si se olvida una dosis durante todo un día, los pacientes deben volver a tomar Galafold el día correspondiente a la siguiente dosis y a la hora habitual.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y la eficacia de Galafold en niños de 0 a 15 años. No se dispone de datos.

Poblaciones especiales

Población de edad avanzada

No se requiere un ajuste de dosis en función de la edad (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal

Galafold no está recomendado en pacientes con la enfermedad de Fabry portadores de una tasa de filtración glomerular (TFG) estimada inferior a 30 ml/min/1,73 m² (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

No se requiere un ajuste de dosis de Galafold en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 5.2).

Forma de administración

Para vía oral. La exposición a Galafold se reduce en un 40% aproximadamente cuando se ingiere con alimentos; por consiguiente, no se debe tomar en las dos 2 horas anteriores o posteriores a las comidas. Galafold se debe tomar en días alternos a la misma hora del día para que el paciente obtenga los mayores beneficios.

Las cápsulas deben tragarse enteras. Las cápsulas no se deben partir, triturar ni masticar.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se recomienda supervisar periódicamente la función renal, los parámetros ecocardiográficos y los marcadores bioquímicos (cada 6 meses) en pacientes que han iniciado un tratamiento con migalastat o han cambiado a este último. En caso de deterioro clínico significativo, debe plantearse una evaluación clínica posterior o la interrupción del tratamiento con Galafold.

Galafold no está indicado en pacientes con mutaciones no susceptibles de responder al tratamiento (ver sección 5.1).

No se ha observado ninguna reducción de la proteinuria en pacientes tratados con Galafold.

Galafold no está recomendado en pacientes con insuficiencia renal grave, con una TFG estimada inferior a 30 ml/min/1,73m² (ver sección 5.2).

Datos limitados sugieren que la administración conjunta de una dosis única de Galafold y de la terapia de sustitución enzimática estándar por perfusión resulta en una exposición a la agalsidasa de 1 a 5 veces mayor aproximadamente. Este estudio también demostró que la agalsidasa carece de efecto en la farmacocinética de migalastat. Galafold no está indicado para un uso concomitante con la terapia de sustitución enzimática.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

De acuerdo con datos *in vitro*, migalastat no es un inductor de CYP1A2, 2B6 o 3A4. Asimismo, migalastat no es un inhibidor ni un sustrato de CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 o 3A4/5. Migalastat no es un sustrato de MDR1 o BCRP, ni tampoco un inhibidor de transportadores de eflujos en humanos BCRP, MDR1 o BSEP. Asimismo, migalastat no es un sustrato de MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3 u OCT2, ni tampoco es un inhibidor de OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1 o de transportadores de absorción en humanos MATE2-K.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/anticoncepción en hombres y mujeres

No se recomienda utilizar Galafold en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

Embarazo

Existen datos limitados sobre el uso de Galafold en mujeres embarazadas. En conejos, se observó una toxicidad del desarrollo solamente en dosis tóxicas para la madre (ver sección 5.3). No se recomienda utilizar Galafold durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si Galafold se excreta en la leche materna. No obstante, en ratas lactantes se ha demostrado la presencia de migalastat en la leche. Por consiguiente, no puede excluirse un riesgo de exposición a migalastat en lactantes. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con Galafold tras valorar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

No se han estudiado los efectos de Galafold sobre la fertilidad en el ser humano. Se observaron efectos temporales de infertilidad en ratas con migalastat en todas las dosis evaluadas, si bien dicha infertilidad resultó ser totalmente reversible. La reversibilidad completa se obtuvo 4 semanas después de la interrupción del tratamiento. Se observaron similares hallazgos preclínicos como consecuencia de un tratamiento con otros iminoazúcares (ver sección 5.3). Galafold no afectó a la fertilidad en ratas hembra.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Galafold sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más comunes fueron cefaleas, experimentadas por un 10% de los pacientes tratados con Galafold.

Tabla de reacciones adversas

Las frecuencias se definen como sigue: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$), muy raras ($< 1/10\ 000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden de frecuencia decreciente dentro del sistema de clasificación de órganos.

Tabla 1: Reacciones adversas con Galafold en ensayos clínicos

Sistema de Clasificación de Organos	Muy frecuentes	Frecuentes
Trastornos psiquiátricos		Depresión
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Parestesia Mareos Hipoestesia
Trastornos del oído y del laberinto		Vértigo
Trastornos cardíacos		Palpitaciones
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea Epistaxis

Trastornos gastrointestinales		Diarrea Náuseas Dolor abdominal Estreñimiento Sequedad de boca Necesidad urgente de defecar Dispepsia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Exantema Prurito
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Espasmos musculares Mialgia Tortícolis
Trastornos renales y urinarios		Proteinuria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Fatiga
Exploraciones complementarias		Aumento de la creatinfosfoquinasa en sangre Peso aumentado

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

En caso de sobredosis, se recomienda asistencia médica general. Las cefaleas y los mareos fueron las reacciones adversas más comunes notificadas con dosis de Galafold de hasta 1250 mg y 2000 mg, respectivamente.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: {No se ha asignado aún}; Código ATC: {No se ha asignado aún}

La enfermedad de Fabry es un trastorno por almacenamiento lisosómico progresivo ligado al cromosoma X, que afecta a hombres y mujeres. Las mutaciones que causa la enfermedad de Fabry en el gen *GLA* resultan en una deficiencia de la enzima lisosómica, la α -galactosidasa A (α -Gal A), que es necesaria para el metabolismo del sustrato glicoesfingolípido (por ejemplo, GL-3, lyso-Gb₃). Por consiguiente, una actividad reducida de la α -Gal A produce la acumulación progresiva de sustrato en órganos y tejidos vulnerables, lo que deriva en la morbilidad y la mortalidad asociadas con la enfermedad de Fabry.

Mecanismo de acción

Algunas mutaciones del gen *GLA* pueden resultar en la producción de formas mutantes o mal plegadas de la α -Gal A. Migalstat es una chaperona farmacológica diseñada para unirse de forma selectiva y

reversible con alta afinidad a los sitios activos de algunas formas mutantes de la α -Gal A, cuyos genotipos se denominan mutaciones susceptibles de responder al tratamiento. La unión de migalastat estabiliza estas formas mutantes de α -Gal A en el retículo endoplásmico y facilita su adecuada circulación hacia los lisosomas donde la disociación de migalastat restablece la actividad de la α -Gal A, lo que conduce al catabolismo de la GL-3 y los sustratos relacionados.

Las mutaciones de *GLA* susceptibles y no susceptibles al tratamiento con Galafold figuran en las tablas 2 y 3 respectivamente a continuación. Las mutaciones de *GLA* también son accesibles por profesionales de la salud en www.galafoldamenabilitytable.com:

Tabla 2: Tabla de mutaciones susceptibles a Galafold (migalastat)

Nucleótido modificado	Nucleótido modificado	Secuencia proteica modificada
c.8 T>C	c.T8C	L3P
c.37 G>A	c.G37A	A13T
c.37 G>C	c.G37C	A13P
c.43 G>A	c.G43A	A15T
c.44 C>G	c.C44G	A15G
c.58 G>C	c.G58C	A20P
c.59 C>A	c.C59A	A20D
c.70 T>C	c.T70C	W24R
c.70 T>G	c.T70G	W24G
c.72 G>C	c.G72C	W24C
c.95 T>C	c.T95C	L32P
c.97 G>T	c.G97T	D33Y
c.98 A>G	c.A98G	D33G
c.101 A>G	c.A101G	N34S
c.102 T>G	c.T102G	N34K
c.103 G>C	c.G103C	G35R
c.107 T>C	c.T107C	L36S
c.107 T>G	c.T107G	L36W
c.108 G>C	c.G108C	L36F
c.109 G>A	c.G109A	A37T
c.110 C>T	c.C110T	A37V
c.122 C>T	c.C122T	T41I
c.124 A>C	c.A124C	M42L
c.124 A>G	c.A124G	M42V
c.125 T>A	c.T125A	M42K
c.125 T>C	c.T125C	M42T
c.125 T>G	c.T125G	M42R
c.137 A>C	c.A137C	H46P
c.142 G>C	c.G142C	E48Q
c.152 T>A	c.T152A	M51K
c.153 G>A	c.G153A	M51I
c.157 A>G	c.A157G	N53D
c.[157 A>C; 158 A>T]	c. A157C/A158T	N53L
c.160 C>T	c.C160T	L54F
c.161 T>C	c.T161C	L54P
c.164 A>T	c.A164T	D55V
c.[164 A>T; 170 A>T]	c.A164T/A170T	D55V/Q57L
c.167 G>T	c.G167T	C56F
c.167 G>A	c.G167A	C56Y
c.170 A>T	c.A170T	Q57L
c.175 G>A	c.G175A	E59K

Tabla 2: Tabla de mutaciones susceptibles a Galafold (migalastat)

Nucleótido modificado	Nucleótido modificado	Secuencia proteica modificada
c.178 C>A	c.C178A	P60T
c.178 C>T	c.C178T	P60S
c.179 C>T	c.C179T	P60L
c.196 G>A	c.G196A	E66K
c.197 A>G	c.A197G	E66G
c.214 A>G	c.A214G	M72V
c.216 G>A	c.G216A	M72I
c.218 C>T	c.C218T	A73V
c.227 T>C	c.T227C	M76T
c.247 G>A	c.G247A	D83N
c.253 G>A	c.G253A	G85S
c.254 G>A	c.G254A	G85D
c.[253 G>A; 254 G>T; 255 T>G]	c. G253A/G254T/T255G	G85M
c.265 C>T	c.C265T	L89F
c.272 T>C	c.T272C	I91T
c.288 G>A	c.G288A	M96I
c.289 G>C	c.G289C	A97P
c.290 C>T	c.C290T	A97V
c.305 C>T	c.C305T	S102L
c.311G>T	c.G311T	G104V
c.322 G>A	c.G322A	A108T
c.326 A>G	c.A326G	D109G
c.334 C>G	c.C334G	R112G
c.335 G>A	c.G335A	R112H
c.337 T>C	c.T337C	F113L
c.352 C>T	c.C352T	R118C
c.361 G>A	c.G361A	A121T
c.368 A>G	c.A368G	Y123C
c. 374 A>T	c.A374T	H125L
c.376 A>G	c.A376G	S126G
c.383 G>A	c.G383A	G128E
c.404 C>T	c.C404T	A135V
c.408 T>A	c.T408A	D136E
c.416 A>G	c.A416G	N139S
c.419 A>C	c.A419C	K140T
c.427 G>A	c.G427A	A143T
c.431 G>A	c.G431A	G144D
c.431 G>T	c.G431T	G144V
c.436 C>T	c.C436T	P146S
c.455 A>G	c.A455G	Y152C
c.466 G>A	c.G466A	A156T
c.467 C>T	c.C467T	A156V
c.484 T>G	c.T484G	W162G
c.493 G>C	c.G493C	D165H
c.494 A>G	c.A494G	D165G
c.[496 C>G; 497 T>G]	c. C496G/T497G	L166G
c.496 C>G	c.C496G	L166V
c.506 T>C	c.T506C	F169S
c.520 T>C	c.T520C	C174R
c.520 T>G	c.T520G	C174G

Tabla 2: Tabla de mutaciones susceptibles a Galafold (migalastat)

Nucleótido modificado	Nucleótido modificado	Secuencia proteica modificada
c.525 C>G	c.C525G	D175E
c.548 G>C	c.G548C	G183A
c.548 G>A	c.G548A	G183D
c.550 T>A	c.T550A	Y184N
c.551A>G	c.A551G	Y184C
c.553 A>G	c.A553G	K185E
c.559 A>G	c.A559G	M187V
c.560 T>C	c.T560C	M187T
c.561 G>T	c.G561T	M187I
c.559_564 dup	c.559_564dup	p. M187_S188 dup
c.572 T>A	c.T572A	L191Q
c.581 C>T	c.C581T	T194I
c.584 G>T	c.G584T	G195V
c.593 T>C	c.T593C	I198T
c.595 G>A	c.G595A	V199M
c.596 T>G	c.T596G	V199G
c.599 A>G	c.A599G	Y200C
c.602 C>T	c.C602T	S201F
c.602 C>A	c.C602A	S201Y
c.608 A>T	c.A608T	E203V
c.609 G>C	c.G609C	E203D
c.613 C>A	c.C613A	P205T
c.613 C>T	c.C613T	P205S
c.614 C>T	c.C614T	P205L
c.619 T>C	c.T619C	Y207H
c.620 A>C	c.A620C	Y207S
c.628 C>T	c.C628T	P210S
c.629 C>T	c.C629T	P210L
c.638 A>T	c.A638T	K213M
c.640 C>T	c.C640T	P214S
c.641 C>T	c.641T	P214L
c.643 A>G	c.A643G	N215D
c.644 A>G	c.A644G	N215S
c.[644 A>G; 937 G>T]	c. A644G/G937T	N215S/D313Y
c.646 T>G	c.T646G	Y216D
c.647 A>G	c.A647G	Y216C
c.656 T>A	c.T656A	I219N
c.656 T>C	c.T656C	I219T
c.659 G>A	c.G659A	R220Q
c.659 G>C	c.G659C	R220P
c.671 A>G	c.A671G	N224S
c.673 C>G	c.C673G	H225D
c.683 A>G	c.A683G	N228S
c.687 T>A	c.T687A	F229L
c.695 T>C	c.T695C	I232T
c.713 G>A	c.G713A	S238N
c.716 T>C	c.T716C	I239T
c.724 A>T	c.A724T	I242F
c.725 T>A	c.T725A	I242N
c.729 G>C	c.G729C	L243F

Tabla 2: Tabla de mutaciones susceptibles a Galafold (migalastat)

Nucleótido modificado	Nucleótido modificado	Secuencia proteica modificada
c.728 T>G	c.T728G	L243W
c.730 G>A	c.G730A	D244N
c.730 G>C	c.G730C	D244H
c.735 T>G	c.T735G	W245G
c.740 C>G	c.C740G	S247C
c.747 C>G	c.C747G	N249K
c.749 A>C	c.A749C	Q250P
c.758 T>C	c.T758C	I253T
c.758 T>G	c.T758G	I253S
c.760-762del GTT	c.760_762delGTT	p.V254del
c.769 G>C	c.G769C	A257P
c.770 C>G	c.C770G	A257G
c.772 G>C	c.G772C	G258R
c.773 G>T	c.G773T	G258V
c.776 C>G	c.C776G	P259R
c.776 C>T	c.C776T	P259L
c.779 G>A	c.G779A	G260E
c.779 G>C	c.G779C	G260A
c.788 A>G	c.A788G	N263S
c.790 G>T	c.G790T	D264Y
c.794 C>T	c.C794T	P265L
c.800 T>C	c.T800C	M267T
c.805 G>A	c.G805A	V269M
c.806 T>C	c.T806C	V269A
c.809 T>C	c.T809C	I270T
c.811 G>A	c.G811A	G271S
c.[811 G>A; 937 G>T]	c. G811A/G937T	G271S/D313Y
c.812 G>A	c. G812A	G271D
c.827 G>A	c.G827A	S276N
c.829 T>G	c.T829G	W277G
c.831 G>T	c.G831T	W277C
c.835 C>G	c.C835G	Q279E
c.838 C>A	c.C838A	Q280K
c.840 A>T	c.A840T	Q280H
c.844 A>G	c.A844G	T282A
c.845 C>T	c.C845T	T282I
c.850 A>G	c.A850G	M284V
c.851 T>C	c.T851C	M284T
c.862 G>C	c.G862C	A288P
c.866 T>G	c.T866G	I289S
c.868 A>C	c.A868C	M290L
c.870 G>A	c.G870A	M290I
c.871 G>A	c.G871A	A291T
c.877 C>A	c.C877A	P293T
c.881 T>C	c.T881C	L294S
c.884 T>G	c.T884G	F295C
c.886 A>G	c.A886G	M296V
c.886 A>T	c.A886T	M296L
c.887 T>C	c.T887C	M296T
c.888 G>A	c.G888A	M296I

Tabla 2: Tabla de mutaciones susceptibles a Galafold (migalastat)

Nucleótido modificado	Nucleótido modificado	Secuencia proteica modificada
c.893 A>G	c.A893G	N298S
c.897 C>G	c.C897G	D299E
c.898 C>T	c.C898T	L300F
c.899 T>C	c.T899C	L300P
c.901 C>G	c.C901G	R301G
c.902 G>C	c.G902C	R301P
c.902 G>A	c.G902A	R301Q
c.902 G>T	c.G902T	R301L
c.908 T>A	c.T908A	I303N
c.911 G>A	c.G911A	S304N
c.911 G>C	c.G911C	S304T
c.919 G>A	c.G919A	A307T
c.924 A>T	c.A924T	K308N
c.925 G>C	c.G925C	A309P
c.928 C>T	c.C928T	L310F
c.931 C>G	c.C931G	L311V
c.935 A>G	c.A935G	Q312R
c.936 G>T	c.G936T	Q312H
c.937 G>T	c.G937T	D313Y
c.938 A>G	c.A938G	D313G
c.946 G>A	c.G946A	V316I
c.947 T>G	c.T947G	V316G
c.950 T>C	c.T950C	I317T
c.955 A>T	c.A955T	I319F
c.956 T>C	c.T956C	I319T
c.959 A>T	c.A959T	N320I
c.962 A>G	c.A962G	Q321R
c.962 A>T	c.A962T	Q321L
c.963 G>C	c.G963C	Q321H
c.964 G>C	c.G964C	D322N
c.966 C>A	c.C966A	D322E
c.973 G>A	c.G973A	G325S
c.973 G>C	c.G973C	G325R
c.979 C>G	c.C979G	Q327E
c.983 G>C	c.G983C	G328A
c.1001 G>A	c.G1001A	G334E
c.1012 G>A	c.G1012A	E338K
c.1016 T>A	c.T1016A	V339E
c.1028 C>T	c.C1028T	P343L
c.1033 T>C	c.T1033C	S345P
c.1046 G>C	c.G1046C	W349S
c.1055 C>T	c.C1055T	A352V
c.1061 T>A	c.T1061A	I354K
c.1066 C>G	c.C1066G	R356G
c.1066 C>T	c.C1066T	R356W
c.1067G>A	c.G1067A	R356Q
c.1067G>C	c.G1067C	R356P
c.1073 A>C	c.A1073C	E358A
c.1073 A>G	c.A1073G	E358G
c.1074 G>T	c.G1074T	E358D

Tabla 2: Tabla de mutaciones susceptibles a Galafold (migalastat)

Nucleótido modificado	Nucleótido modificado	Secuencia proteica modificada
c.1076 T>C	c.T1076C	I359T
c.1078 G>A	c.G1078A	G360S
c.1078 G>T	c.G1078T	G360C
c.1079 G>A	c.G1079A	G360D
c.1082 G>A	c.G1082A	G361E
c.1082 G>C	c.G1082C	G361A
c.1084 C>A	c.C1084A	P362T
c.1085 C>T	c.C1085T	P362L
c.1087 C>T	c.C1087T	R363C
c.1088 G>A	c.G1088A	R363H
c.1102 G>A	c.G1102A	A368T
c.1117 G>A	c.G1117A	G373S
c.1153 A>G	c.A1153G	T385A
c.1172 A>C	c.A1172C	K391T
c.1184 G>A	c.G1184A	G395E
c.1184 G>C	c.G1184C	G395A
c.1192 G>A	c.G1192A	E398K
c.1202 Ins GACTTC	c.1202Ins GACTTC	p. T400_S401dup
c.1208 T>C	c.T1208C	L403S
c.1225 C>G	c.C1225G	P409A
c.1225 C>T	c.C1225T	P409S
c.1225 C>A	c.C1225A	P409T
c.1228 A>G	c.A1228G	T410A
c.1229 C>T	c.C1229T	T410I
c.1232 G>A	c.G1232A	G411D
c.1235 C>A	c.C1235A	T412N
c.1253 A>G	c.A1253G	E418G
c.1261 A>G	c.A1261G	M421V

Si hay una doble mutación presente en el mismo cromosoma (varones y mujeres), dicho paciente es respondedor si la doble mutación está presente en una entrada de la tabla 2 (por ejemplo, D55V/Q57L). Si hay una doble mutación presente en diferentes cromosomas (solo en mujeres), dicho paciente es respondedor si una de las mutaciones individuales está presente en la tabla 2.

Las mutaciones no susceptibles al tratamiento con Galafold figuran en la tabla 3 a continuación:

Tabla 3: Mutaciones no susceptibles a Galafold (migalastat)

Nucleótido modificado	Nucleótido modificado	Secuencia proteica modificada
c.1 A>C	c.A1C	M1L
c.1 A>G	c.A1G	M1V
c.2 T>G	c.T2G	M1R
c.2 T>C	c.T2C	M1T
c.2 T>A	c.T2A	M1K
c.3 G>A	c.G3A	M1I
c.19 G>T	c.G19T	E7X

Tabla 3: Mutaciones no susceptibles a Galafold (migalastat)

Nucleótido modificado	Nucleótido modificado	Secuencia proteica modificada
c.41 T>C	c.T41C	L14P
c.43 G>C	c.G43C	A15P
c.47 T>A	c.T47A	L16H
c.47 T>C	c.T47C	L16P
c.53 T>C	c.T53C	F18S
c.56 T>A	c.T56A	L19Q
c.56 T>C	c.T56C	L19P
c.59 C>T	c.C59T	A20V
c.61C>T	c.C61T	L21F
c.62 T>C	c.T62C	L21P
c.62 T>G	c.T62G	L21R
c.71 G>A	c.G71A	W24X
c.92 C>T	c.C92T	A31V
c.118 C>G	c.C118G	P40A
c.118 C>T	c.C118T	P40S
c.119 C>A	c.C119A	P40H
c.119 C>G	c.C119G	P40R
c.119 C>T	c.C119T	P40L
c.127 G>C	c.G127C	G43R
c.127 G>A	c.G127A	G43S
c.128 G>A	c.G128A	G43D
c.128 G>T	c.G128T	G43V
c.131 G>A	c.G131A	W44X
c.132 G>T	c.G132T	W44C
c.134 T>C	c.T134C	L45P
c.134 T>G	c.T134G	L45R
c.134_138delTGCACinsGCT CG	c.134_138delTGCACinsGCT CG	L45R/H46S
c.136 C>T	c.C136T	H46Y
c.137 A>T	c.A137T	H46L
c.137 A>G	c.A137G	H46R
c.139 T>G	c.T139G	W47G
c.140 G>A o 141 G>A	c.G140A o G141A	W47X
c.140 G>T	c.G140T	W47L
c.141G>C	c.G141C	W47C
c.139T>C	c.T139C	W47R
c.142 G>A	c.G142A	E48K
c.144 G>T	c.G144T	E48D
c.145 C>T	c.C145T	R49C
c.145 C>A	c.C145A	R49S
c.146 G>T	c.G146T	R49G
c.146 G>C	c.G146C	R49P
c.146 G>T	c.G146T	R49L
c.149 T>G	c.T149G	F50C
c.154 T>G	c.T154G	C52G
c.154 T>C	c.T154C	C52R
c.155 G>C	c.G155C	C52S
c.155 G>A	c.G155A	C52Y
c.156 C>A	c.C156A	C52X
c.156 C>G	c.C156G	C52W

Tabla 3: Mutaciones no susceptibles a Galafold (migalastat)

Nucleótido modificado	Nucleótido modificado	Secuencia proteica modificada
c.166 T>G	c.T166G	C56G
c.167 G>C	c.G167C	C56S
c.168 C>A	c.C168A	C56X
c.187 T>C	c.T187C	C63R
c.188 G>A	c.G188A	C63Y
c.188 G>C	c.G188C	C63S
c.194 G>C (lugar de empalme putativo)	c.G194C (lugar de empalme putativo)	DESCONOCIDO (S65T)
c.194 G>T (lugar de empalme putativo)	c.G194T (lugar de empalme putativo)	DESCONOCIDO (S65I)
c.196 G>C	c.G196C	E66Q
c.202 C>T	c.C202T	L68F
c.215 T>G	c.T215G	M72R
c.218 C>A	c.C218A	A73E
c.227 T>G	c.T227G	M76R
c.233 C>G	c.C233G	S78X
c.235 G>T	c.G235T	E79X
c.241 T>C	c.T241C	W81R
c.242 G>A	c.G242A	W81X
c.242 G>C	c.G242C	W81S
c.243 G>T	c.G243T	W81C
c.244 A>T	c.A244T	K82X
c.256 T>G	c.T256G	Y86D
c.256 T>C	c.T256C	Y86H
c.257 A>G	c.A257G	Y86C
c.258 T>G	c.T258G	Y86X
c.262 T>G	c.T262G	Y88D
c.266 T>C	c.T266C	L89P
c.266 T>G	c.T266G	L89R
c.268 T>C	c.T268C	C90R
c.269 G>A	c.G269A	C90Y
c.270 C>A	c.C270A	C90X
c.274 G>C	c.G274C	D92H
c.274 G>A	c.G274A	D92N
c.274 G>T	c.G274T	D92Y
c.275 A>G	c.A275G	D92G
c.275 A>T	c.A275T	D92V
c.277 G>A	c.G277A	D93N
c.277 G>T	c.G277T	D93Y
c.278 A>G	c.A278G	D93G
c.278 A>T	c.A278T	D93V
c.279 C>G	c.C279G	D93E
c.280T>G	c.T280G	C94G
c.281 G>C	c.G281C	C94S
c.281 G>A	c.G281A	C94Y
c.284 G>A	c.G284A	W95X
c.284 G>T	c.G284T	W95L
c.284 G>C	c.G284C	W95S
c.295 C>T	c.C295T	Q99X
c.299 G>A	c.G299A	R100K

Tabla 3: Mutaciones no susceptibles a Galafold (migalastat)

Nucleótido modificado	Nucleótido modificado	Secuencia proteica modificada
c.299 G>C	c.G299C	R100T
c.305 C>G	c.C305G	S102X
c.307 G>C	c.G307C	E103Q
c.307 G>T	c.G307T	E103X
c.317 T>G	c.T317G	L106R
c.319 C>T	c.C319T	Q107X
c.320 A>T	c.A320T	Q107L
c.334 C>T	c.C334T	R112C
c.334 C>A	c.C334A	R112S
c.338 T>C	c.T338C	F113S
c.350 T>G	c.T350G	I117S
c.355 C>T	c.C355T	Q119X
c.358 C>G	c.C358G	L120V
c.[358 C>T; 359 T>C]	c.C358T/T359C	L120S
c.359 T>C	c.T359C	L120P
c.361 G>C	c.G361C	A121P
c.371 T>A	c.T371A	V124D
c.374 A>C	c.A374C	H125P
c.379 A>T	c.A379T	K127X
c.386 T>C	c.T386C	L129P
c.389 A>G	c.A389G	K130R
c.392 T>C	c.T392C	L131P
c.394 G>A	c.G394A	G132R
c.395 G>A	c.G395A	G132E
c.395 G>C	c.G395C	G132A
c.398T>A	c.T398A	I133N
c.400 T>C	c.T400C	Y134H
c.400 T>G	c.T400G	Y134D
c.401 A>C	c.A401C	Y134S
c.402 T>G	c.T402G	Y134X
c.406 G>C	c.G406C	D136H
c.406 G>T	c.G406T	D136Y
c.412 G>A	c.G412A	G138R
c.413 G>A	c.G413A	G138E
c.416 A>C	c.A416C	N139T
c.422 C>A	c.C422A	T141N
c.422 C>T	c.C422T	T141I
c.424 T>C	c.T424C	C142R
c.425 G>A	c.G425A	C142Y
c.426 C>A	c.C426A	C142X
c.426 C>G	c.C426G	C142W
c.427 G>C	c.G427C	A143P
c.439 G>A	c.G439A	G147R
c.440 G>A	c.G440A	G147E
c.443 G>A	c.G443A	S148N
c.444 T>G	c.T444G	S148R
c.453 C>G	c.C453G	Y151X
c.456 C>A	c.C456A	Y152X
c.463 G>C	c.G463C	D155H
c.467 C>A	c.C467A	A156D

Tabla 3: Mutaciones no susceptibles a Galafold (migalastat)

Nucleótido modificado	Nucleótido modificado	Secuencia proteica modificada
c.469 C>T	c.C469T	Q157X
c.484 T>C	c.T484C	W162R
c.485 G>A	c.G485A	W162X
c.485 G>T	c.G485T	W162L
c.486 G>C	c.G486C	W162C
c.488 G>T	c.G488T	G163V
c.491 T>G	c.T491G	V164G
c.493 G>T	c.G493T	D165Y
c.494 A>T	c.A494T	D165V
c.500 T>A	c.T500A	L167Q
c.500 T>C	c.T500C	L167P
c.503 A>G	c.A503G	K168R
c.504 A>C	c.A504C	K168N
c.508 G>A	c.G508A	D170N
c.508 G>C	c.G508C	D170H
c.509 A>G	c.A509G	D170G
c.509 A>T	c.A509T	D170V
c.511 G>C	c.G511C	G171R
c.511 G>T	c.G511T	G171C
c.512 G>A	c.G512A	G171D
c.514 T>G	c.T514G	C172G
c.514 T>C	c.T514C	C172R
c.515 G>C	c.G515C	C172S
c.515 G>T	c.G515T	C172F
c.515 G>A	c.G515A	C172Y
c.516 T>G	c.T516G	C172W
c.519 C>A	c.C519A	Y173X
c.530 T>A	c.T530A	L177X
c.547 G>A (lugar de empalme putativo)	c.G547A (lugar de empalme putativo)	DESCONOCIDO (G183S)
c.548 G>T	c.G548T	G183V
c.557 A>C	c.A557C	H186P
c.560 T>G	c.T560G	M187R
c.572 T>C	c.T572C	L191P
c.605 G>A	c.G605A	C202Y
c.604 T>C	c.T604C	C202R
c.606 T>G	c.T606G	C202W
c.607 G>A	c.G607A	E203K
c.611 G>A o 612G>A	c.G611A o G612A	W204X
c.612 G>T	c.G612T	W204C
c.614 C>G	c.C614G	P205R
c.617 T>C	c.T617C	L206P
c.620 A>G	c.A620G	Y207C
c.634 C>T	c.C634T	Q212X
c.658 C>T	c.C658T	R220X
c.661 C>T	c.C661T	Q221X
c.666 C>A	c.C666A	Y222X
c.667 T>G	c.T667G	C223G
c.667 T>C	c.T667C	C223R
c.668 G>A	c.G668A	C223Y

Tabla 3: Mutaciones no susceptibles a Galafold (migalastat)

Nucleótido modificado	Nucleótido modificado	Secuencia proteica modificada
c.670 A>G	c.A670G	N224D
c.674 A>G	c.A674G	H225R
c.676 T>C	c.T676C	W226R
c.677 G>A	c.G677A	W226X
c.678 G>T	c.G678T	W226C
c.679 C>T	c.C679T	R227X
c.680 G>A	c.G680A	R227Q
c.680 G>C	c.G680C	R227P
c.688 G>A	c.G688A	A230T
c.691 G>A	c.G691A	D231N
c.692 A>G	c.A692G	D231G
c.692 A>T	c.A692T	D231V
c.700 G>T	c.G700T	D234Y
c.702 T>G	c.T702G	D234E
c.704 C>A	c.C704A	S235Y
c.704 C>G	c.C704G	S235C
c.704 C>T	c.C704T	S235F
c.706 T>C	c.T706C	W236R
c.707 G>A	c.G707A	W236X
c.707 G>T	c.G707T	W236L
c.708 G>C	c.G708C	W236C
c.712 A>C	c.A712C	S238R
c.718 A>T	c.A718T	K240X
c.734 G>A o 735G>A	c.G734A o G735A	W245X
c.739 T>C	c.T739C	S247P
c.748 C>T	c.C748T	Q250X
c.751 G>T	c.G751T	E251X
c.755 G>C	c.G755C	R252T
c.770 C>A	c.C770A	A257D
c.782 G>A	c.G782A	G261D
c.782 G>T	c.G782T	G261V
c.785 G>A	c.G785A	W262X
c.785 G>T	c.G785T	W262L
c.786 G>C	c.G786C	W262C
c.791 A>C	c.A791C	D264A
c.791 A>T	c.A791T	D264V
c.793 C>T	c.C793T	P265S
c.794 C>G	c.C794G	P265R
c.796 G>C	c.G796C	D266H
c.796 G>T	c.G796T	D266Y
c.796 G>A	c.G796A	D266N
c.797 A>C	c.A797C	D266A
c.797 A>T	c.A797T	D266V
c.798 T>A	c.T798A	D266E
c.800 T>G	c.T800G	M267R
c.801 G>A (lugar de empalme putativo)	c. G801A (lugar de empalme putativo)	DESCONOCIDO (M267I)
c.803 T>C	c.T803C	L268S
c.806 T>A	c.T806A	V269E
c.[806T>G,937G>T]	c.T806G/G937T	V269G/D313Y

Tabla 3: Mutaciones no susceptibles a Galafold (migalastat)

Nucleótido modificado	Nucleótido modificado	Secuencia proteica modificada
c.811 G>T	c.G811T	G271C
c.812 G>T	c.G812T	G271V
c.815 A>G	c.A815G	N272S
c.816 C>A	c.C816A	N272K
c.819 T>G	c.T819G	F273L
c.820 G>A	c.G820A	G274S
c.821 G>T	c.G821T	G274V
c.823 C>T	c.C823T	L275F
c.826 A>G	c.A826G	S276G
c.830 G>A	c.G830A	W277X
c.835 C>A	c.C835A	Q279K
c.836 A>G	c.A836G	Q279R
c.837 G>C	c.G837C	Q279H
c.845 C>A	c.C845A	T282N
c.847 C>T	c.C847T	Q283X
c.848 A>C	c.A848C	Q283P
c.848A>G	c.A848G	Q283R
c.853 G>C	c.G853C	A285P
c.854 C>A	c.C854A	A285D
c.859 T>G	c.T859G	W287G
c.860 G>A o 861G>A	c.G860A o G861A	W287X
c.861 G>C	c.G861C	W287C
c.863 C>A	c.C863A	A288D
c.865 A>T	c.A865T	I289F
c.874 G>A	c.G874A	A292T
c.874 G>C	c.G874C	A292P
c.875 C>T	c.C875T	A292V
c.877 C>G	c.C877G	P293A
c.877 C>T	c.C877T	P293S
c.878 C>A	c. C878A	P293H
c.878 C>T	c. C878T	P293L
c.881 T>G	c.T881G	L294X
c.890 C>G	c. C890G	S297C
c.890 C>T	c.C890T	S297F
c.892 A>C	c.A892C	N298H
c.894 T>G	c.T894G	N298K
c.896 A>G	c.A896G	D299G
c.899 T>A	c.T899A	L300H
c.901 C>T	c.C901T	R301X
c.916 C>T	c.C916T	Q306X
c.929 T>G	c.T929G	L310R
c.931 C>T	c.C931T	L311F
c.932 T>C	c.T932C	L311P
c.932 T>G	c.T932G	L311R
c.947 T>A	c.T947A	V316E
c.950 T>A	c.T950A	I317N
c.950 T>G	c.T950G	I317S
c.958 A>T	c.A958T	N320Y
c.960 T>G	c.T960G	N320K
c.961 C>G	c.C961G	Q321E

Tabla 3: Mutaciones no susceptibles a Galafold (migalastat)

Nucleótido modificado	Nucleótido modificado	Secuencia proteica modificada
c.961 C>T	c.C961T	Q321X
c.974 G>A	c.G974A	G325D
c.979 C>A	c.C979A	Q327K
c.982 G>A	c.G982A	G328R
c.982 G>T	c.G982T	G328W
c.983 G>A	c.G983A	G328E
c.983 G>T	c.G983T	G328V
c.988 C>T	c.C988T	Q330X
c.997 C>T	c.C997T	Q333X
c.998 A>G	c.A998G	Q333R
c.1012 G>T	c.G1012T	E338X
c.1016 T>G	c.T1016G	V339G
c.1018 T>C	c.T1018C	W340R
c.1020 G>A	c.G1020A	W340X
c.1021 G>A	c.G1021A	E341K
c.1023 A>C	c.A1023C	E341D
c.1024C>G	c.C1024G	R342G
c.1024 C>T	c.C1024T	R342X
c.1025 G>A	c.G1025A	R342Q
c.1025 G>C	c.G1025C	R342P
c.1025 G>T	c.G1025T	R342L
c.1031 T>C	c.T1031C	L344P
c.1034 C>G	c.C1034G	S345X
c.1042 G>C	c.G1042C	A348P
c.1045 T>C	c.T1045C	W349R
c.1046 G>A	c.G1046A	W349X
c.1048 G>C	c.G1048C	A350P
c.1054 G>C	c.G1054C	A352P
c.1055 C>A	c.C1055A	A352D
c.1065 C>A	c.C1065A	N355K
c.1069 C>T	c.C1069T	Q357X
c.1072 G>A	c.G1072A	E358K
c.1081 G>A	c.G1081A	G361R
c.1088 G>C	c.G1088C	R363P
c.1095 T>A	c.T1095A	Y365X
c.1115 T>A	c.T1115A	L372Q
c.1115 T>C	c.T1115C	L372P
c.1115 T>G	c.T1115G	L372R
c.1117 G>C	c.G1117C	G373R
c.1118 G>A	c.G1118A	G373D
c.1124_1129del	c.1124_1129del	G375_V376del
c.1129_1140dup	c.1129_1140dup	A377_P380dup
c.1130 C>A	c.C1130A	A377D
c.1132 T>C	c.T1132C	C378R
c.1133 G>A	c.G1133A	C378Y
c.1144T>C	c.T1144C	C382R
c.1145 G>A	c.G1145A	C382Y
c.1146 C>G	c.C1146G	C382W
c.1151 T>A	c.T1151A	I384N
c.1153 A>C	c.A1153C	T385P

Tabla 3: Mutaciones no susceptibles a Galafold (migalastat)

Nucleótido modificado	Nucleótido modificado	Secuencia proteica modificada
c.1156 C>T	c.C1156T	Q386X
c.1157 A>C	c.A1157C	Q386P
c.1165 C>G	c.C1165G	P389A
c.1166 C>G	c.C1166G	P389R
c.1166 C>T	c.C1166T	P389L
c.1181_1183dup	c.1181_1183dup	L394_G395InsV
c.1187 T>A	c.T1187A	F396Y
c.1192 G>T	c.G1192T	E398X
c.1196 G>A o 1197 G>A	c.G1196A o G1197A	W399X
c.1202 C>G	c.C1202G	S401X
c.1215 T>A	c.T1215A	S405R
c.1217 A>G	c.A1217G	H406R
c.1219 A>G	c.A1219G	I407V
c.1220 T>A	c.T1220A	I407K
c.1220 T>G	c.T1220G	I407R
c.1226_1231del	c.1226_1231del	p.409_410delinsR
c.1228 A>C	c.A1228C	T410P
c.1229 C>A	c.C1229A	T410K
c.1241 T>C	c.T1241C	L414S
c.1243 C>T	c.C1243T	L415F
c.1244 T>C	c.T1244C	L415P
c.1246 C>T	c.C1246T	Q416X
c.1247A>C	c.A1247C	Q416P
c.1247_1248CT>AA	c.C1247A/T1248A	L417K
c.1250 T>G	c.T1250G	L417R
g.941_5845del	c.1-179_369+577del	p.?(Exon1_2del)
g.?_?del	c.?_?	DESCONOCIDO (del Exon1_2?)
c.18delA	c.18delA	p.P6fs 114
c.26delA	c.26delA	p.H9Lfs 111
c.32delG	c.32delG	p.G11Afs 109
c.33delC	c.33delC	p.G11fs 109
c.34_42del	c.34_42del	p.C12_L14del
c.34_57del	c.34_57del	p.C12_L19del
c.35_47del	c.35_47del	p.C12Ffs 104
c.147_148 Ins CCC	c.147_148 Ins CCC	p.49Ins P
c.58_83del	c.58_83del	p.A20_G28delfs 2
c.58_72del	c.58_72del	p.A20_W24del
c.85dupG	c.85dupG	p.A29Gfs 1
c.123delC	c.123delC	p.T41fs 79
c.123_126dupCATG	c.123_126dupCATG	p.G43Hfs 13
c.124_125del	c.124_125del	p.M42Gfs 12
c.125_137del	c.125_137del	p.M42Tfs 74
c.154delT	c.154delT	p.C52Afs 68
c.162delT	c.162delT	p.L54fs 66
c.181_182dupA	c.181_182dupA	p.D61Efs 5
c.184delT	c.184delT	p.S62Pfs 58
g.2594_10904dup	c.195-2500_999+197dup	DESCONOCIDO
g.3422_6041delinsCG	c.194+2049_369+773del2620 insCG	DESCONOCIDO

Tabla 3: Mutaciones no susceptibles a Galafold (migalastat)

Nucleótido modificado	Nucleótido modificado	Secuencia proteica modificada
g.?-?del	c.195-?-547+?del	DESCONOCIDO (del Exon2_3?)
g.?-?dup	c.?-?dup	DESCONOCIDO (Exon2_4dup?)
g.2934_6378del	c.194+1561_370-891del	DESCONOCIDO (E66_Y123del; del Exon2?)
g.3396_6012del	c.194+2023_370-1257del	DESCONOCIDO (E66_Y123del; del Exon2?)
g.3260_6410del	c.194+1887_370-859del	DESCONOCIDO (E66_Y123del; del Exon2?)
g.2979_6442del	c.194+1606_369+1174del	DESCONOCIDO (E66_Y123del; del Exon2)
c.256delT	c.256delT	p.Y88Mfs 42
g.5106_5919delins231	c.207_369+651del814ins231	DESCONOCIDO (del Exon2?)
c.259_276Del	c.259_276 Del	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.297_298del	c.297_298del	p.Q99fs 22
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.336 Del18	c.336 Del18	p.113del6aa
c.358 Del6	c.358 Del6	p.120del2aa/L120H
c.363delT	c.363delT	p.A121fs 8
g.5271_9366del4096insT	c.369+3_639+954del3129ins T	DESCONOCIDO (del Exon3 y 4?)
g.7086_7487del	c.370-183_547+41del	DESCONOCIDO (del Exon3?)
g.6736_11545del	c.370-533_c.1290+277del	DESCONOCIDO (del Exon3_7?)
g.6009_9741del	c.369+741_640-390del	DESCONOCIDO (del Exon3 y 4?)
g.6547_9783del	c.369+1279_640-348del	DESCONOCIDO (del Exon3 y 4?)
g.>5.5 kb del A 3'UTR	c.?-?del	DESCONOCIDO (del Exon3_3'UTR?)
c.[374 A>T;383 G>A]	c.A374T/G383A	H125L/G128E
c.402delT	c.402delT	p.Y134X
c.409delG	c.409delG	p.V137Lfs 27
c.413dupG	c.413dupG	p.G138fs 2
c.421delA	c.421delA	p.T141Pfs 23
c.426dupC	c.426dupC	p.A143Rfs 13
c.452delA	c.452delA	p.Y151Sfs 13
c.457_459del	c.457_459del	p.153delD
c.477delT	c.477delT	p.F159Lfs 5
c.486_498del	c.486_498del	p.W162Cfs 1
c.516 InsGAC	c.516 InsGAC	p.152 Ins D
c.520delT	c.520delT	p.C174Vfs 17

Tabla 3: Mutaciones no susceptibles a Galafold (migalastat)

Nucleótido modificado	Nucleótido modificado	Secuencia proteica modificada
c.[604 T>C;644 A>G]	c.T604C/A644G	p. C202R/N215S
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
g.?_?del	c.?_?del	DESCONOCIDO (del Exon5_?)
g.[10237_11932del; 11933_12083inv; 12084_12097del]	g.[10237_11932del; 11933_12083inv; 12084_12097del]	DESCONOCIDO
c.646dupT	c.646dupT	p.Y216Lfs 15
c.646delT	c.646delT	p.Y216Ifs 23
c.650_663dup14	c.650_663dup14	p.Q221fs 23
c.672_673ins37	c.672_673ins37	p.H225Tfs 18
c.674_732del	c.674_732del	p.H225Lfs 5
c.678delG	c.678delG	p.A230Lfs 9
c.715_717 del	c.715_717 del	p.del I239
c.716dupT	c.716dupT	p.I239fs 10
c.718_719del	c.718_719del	p.K240Efs 8
c.719dupA	c.719dupA	p.K240fs 9
c.722delG	c.722delG	p.S241Ifs 27
c.723dupT	c.723dupT	p.S238fs 8
c.732delC	c.732delC	p.D244fs 24
c.741ins9	c.741ins9	p.247ins3
c.744delT	c.744delT	p.F248Lfs 20
c.744_745del	c.744_745del	p.F248Lfs 6
c.746_747del	c.746_747del	p.N249Tfs 5
c.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.807delG	c.807delG	p.V269fs 12
c.833dupA	c.833dupA	p.N278Kfs 20
c.833delA	c.833delA	p.N278Ifs 3
c.842_844del	c.842_844del	p.V281AdeIT282
c.881delT	c.881delT	p.L294Yfs 22
c.892_893insT	c.892_893insT	p.N298I 1
c.893_894insG	c.893_894insG	p.N298Kfs 1
c.902dupG	c.902dupG	p.R301fs 13
c.909_918del	c.909_918del	p.I303Mfx 10
c.914delC	c.914delC	p.P305Lfs 11
c.931delC	c.931delC	p.L311Ffs 5
c.941_961del	c.941_961del	p.D315_Q321del
c.946delG	c.946delG	p.V316X
c.950_954dupTTGCC	c.950_954dupTTGCC	p.A318fs 31

Tabla 3: Mutaciones no susceptibles a Galafold (migalastat)

Nucleótido modificado	Nucleótido modificado	Secuencia proteica modificada
c.974dupG	c.974dupG	p.G325fs 7
c.986delA	c.986delA	p.Y329Sfs 18
c.988delC	c.988delC	p.Q330Sfs 17
c.946_966del	c.946_966del	p.V316_D322del
c.994delA	c.994delA	p.R332Dfs 15
c.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.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.1151_1152delinsAT	c.1151_1152delinsAT	p.I384N
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.1102delGinsTTATAC	c.1102delGinsTTATAC	p.A368delinsFYfs 23
c.1122_1125del	c.1122_1125del	p.K374fs 15
c.1123_1175del	c.1123_1175del	p.G375_R392del
c.1139delC	c.1139delC	p.380Lfs 10
c.1145_1149del	c.1145_1149del	p.C382Yfs 14
c.1146_1148del	c.1146_1148del	p.383delF
c.1156_1157del	c.1156_1157del	p.Q386Afs 10
c.1167dupT	c.1167dupT	p.P389fs 9
c.1168 Ins T	c.1168 Ins T	p.V390fs 9
c.1176_1179del	c.1176_1179del	p.R392Sfs 1
c.1177_1178del	c.1177_1178del	p.K393Afs 4
c.1187dupT	c.1187dupT	p.F396fs 2
c.1187delT	c.1187delT	p.F396Sfs 7
c.1188delC	c.1188delC	p.F396fs 7
c.1201dupT	c.1201dupT	p.S401Ffs 49
c.1208delT	c.1208delT	p.L403X
c.1208ins21	c.1208ins21	DESCONOCIDO

Tabla 3: Mutaciones no susceptibles a Galafold (migalastat)

Nucleótido modificado	Nucleótido modificado	Secuencia proteica modificada
c.1209_1211del	c.1209_1211del	p.404delR
c.1223delA	c.1223delA	p.N408Ifs 9
c.1235_1236del	c.1235_1236del	p.T412Sfs 37
c.1277_1278del	c.1277_1278del	p.K426Rfs 23
c.1284_1287del	c.1284_1287del	p.L428Ffs 23
c.359 T>C; c.361 G>A	c.T359C/G361A	L120P/A121T
c.644 A>G; c.811 G>A	c.A644G; c.G811A	N215S/G271S
c.[644 A>G; 811 G>A; 937 G>T]	c.A644G/G811A/G937T	N215S/G271S/D313Y
c.790 G>T; c.805 G>A	c.G790T/G805A	D264Y/V269M
c.963_964 GG>CC	c.G963C/G964C	Q321H/D322N
c.1288 T>C	c. T1288C	X430Q
IVS1+2 T>C	c.194+2 T>C	DESCONOCIDO
IVS1-1 G>A	c.195-1 G>A	DESCONOCIDO
IVS1-1 G>T	c.195-1 G>T	DESCONOCIDO
IVS1-2 A>G	c.195-2 A>G	DESCONOCIDO
IVS1-2 A>G; IVS1-49 T>C	c.[195-2 A>G; 195-49 T>C]	DESCONOCIDO
IVS2+1 G>A	c.369+1 G>A	DESCONOCIDO
IVS2+2 T>G	c.369+2 T>G	DESCONOCIDO
IVS2-2 A>G	c.370-2A>G	DESCONOCIDO
IVS3+1 G>A	c.547+1 G>A	DESCONOCIDO
IVS3+1 G>C	c.547+1 G>C	DESCONOCIDO
IVS3-2 A>G	c.548-2 A>G	DESCONOCIDO
IVS3-1 G>A	c.548-1 G>A	DESCONOCIDO
IVS3-1 G>C	c.548-1 G>C	DESCONOCIDO
IVS3-1 G>T	c.548-1 G>T	DESCONOCIDO
IVS4-1 G>T	c.639-1 G>T	DESCONOCIDO
IVS4+1 G>A	c.639+1 G>A	DESCONOCIDO
IVS4+1 G>C	c.639+1 G>C	DESCONOCIDO
IVS4+4 A>T	c.639+4 A>T	DESCONOCIDO
IVS4+861 C>T	c.639+861 C>T	DESCONOCIDO
IVS4+919 G>A	c.639+919G>A	DESCONOCIDO
IVS4-11 T>A	c.640-11 T>A	DESCONOCIDO
IVS4-3 C>G	c.640-3 C>G	DESCONOCIDO
IVS4-2 A>T	c.640-2 A>T	DESCONOCIDO
IVS4-1 G>A	c.640-1 G>A	DESCONOCIDO
IVS5+2 T>C	c.801+2 T>C	DESCONOCIDO
IVS5+3 A>G	c.801+3 A>G	DESCONOCIDO
IVS5+4 A>G	c.801+4 A>G	DESCONOCIDO
IVS5-2 A>G	c.802-2 A>G	DESCONOCIDO
IVS6+1 G>T	c.999+1 G>T	DESCONOCIDO
IVS6+2 T>C	c.999+2 T>C	DESCONOCIDO
IVS6-2 A>G	c.1000-2 A>G	DESCONOCIDO
IVS6-2 A>T	c.1000-2 A>T	DESCONOCIDO
IVS6-1 G>A	c.1000-1 G>A	DESCONOCIDO
IVS6-1 G>C	c.1000-1 G>C	DESCONOCIDO

DESCONOCIDO en la columna de « secuencia proteica modificada» indica que los cambios en la secuencia proteica causados por las mutaciones no pueden deducirse fácilmente de los nucleótidos modificados y necesitan determinarse experimentalmente. En estos casos, los signos de interrogación

en los paréntesis adjuntos indican que los cambios aportados en dicho lugar no han sido confirmados de forma experimental y pueden no ser correctos.

No se han probado todas las mutaciones.

Efectos farmacodinámicos

El tratamiento con Galafold en ensayos farmacodinámicos de fase 2 resultó en un aumento de la actividad de la α -Gal A endógena en leucocitos, así como en la piel y el riñón para la mayoría de pacientes. En pacientes con mutaciones susceptibles de responder al tratamiento, los niveles de GL-3 tendían a disminuir en la orina y en los capilares intersticiales renales.

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia clínica y la seguridad de Galafold se evaluaron en dos ensayos pivotaes de fase 3 y un ensayo de extensión abierto. Todos los pacientes recibieron la dosis recomendada de 123 mg de Galafold en días alternos.

El primer ensayo de fase 3 (ATTRACT) fue un ensayo de comparador activo, abierto, aleatorizado, de 18 meses, que evaluó la eficacia y la seguridad del Galafold comparado con la terapia de sustitución enzimática (TSE) (agalsidasa beta, agalsidasa alfa) en 52 pacientes varones y mujeres con la enfermedad de Fabry en tratamiento con TSE antes de ser incluidos en el ensayo y portadores de mutaciones susceptibles de responder al tratamiento (ensayo en pacientes previamente tratados con TSE).

El segundo ensayo de fase 3 (FACETS) fue un ensayo controlado con placebo, doble ciego, aleatorizado, de 6 meses (hasta el sexto mes), con un periodo abierto de 18 meses, para evaluar la eficacia y la seguridad de Galafold en 50 pacientes varones y mujeres con la enfermedad de Fabry sin exposición previa a TSE, o que habían sido tratados anteriormente con TSE y lo habían interrumpido durante al menos 6 meses, y portadores de mutaciones susceptibles de responder al tratamiento (ensayo con pacientes no expuestos previamente a TSE).

Función renal

En el ensayo en pacientes previamente tratados con TSE, la función renal permaneció estable hasta los 18 meses de tratamiento con Galafold. La tasa de cambio anualizada promedio en la TFG estimada $_{CKD-EPI}$ fue de $-0,40$ ml/min/ $1,73$ m² (IC del 95%: $-2,272$, $1,478$) en el grupo de Galafold comparado con $-1,03$ ml/min/ $1,73$ m² (IC del 95%: $-3,636$, $1,575$) en el grupo de TSE.

En el ensayo de extensión abierto con pacientes no expuestos previamente a TSE, la función renal permaneció estable durante 3 años de tratamiento con Galafold. Tras una media de 36 meses de tratamiento, la tasa de cambio anualizada promedio de la TFG estimada $_{CKD-EPI}$ fue de $-0,81$ ml/min/ $1,73$ m² (IC del 95%: $-2,00$, $0,37$). No se observaron diferencias clínicamente significativas durante el periodo controlado con placebo de 6 meses inicial.

Índice de masa ventricular izquierda (IMVI)

En el ensayo en pacientes previamente tratados con TSE, después de 18 meses de tratamiento con Galafold se produjo una reducción estadísticamente significativa del IMVI ($p < 0,05$). El cambio desde el periodo basal hasta el mes 18 en el IMVI (g/m²) en pacientes con hipertrofia ventricular izquierda (mujeres con IMVI basal > 95 g/m² y hombres con IMVI basal > 115 g/m²) fue de $-8,4$ (IC del 95 %: $-15,7$, $2,6$; $n=13$) para migalastat y de $4,5$ (IC del 95 %: $-10,7$, $18,4$; $n=5$) para TSE.

En el ensayo en pacientes no expuestos previamente a TSE, Galafold produjo un descenso estadísticamente significativo del IMVI ($p < 0,05$); el cambio promedio desde el periodo basal en el IMVI en los meses de 18 a 24 fue de $-7,7$ (IC del 95 %: $-15,4$, $-0,01$; $n=27$). Tras seguimiento en el ensayo de extensión abierto, el cambio promedio desde el periodo basal en el IMVI en los meses de 30 a 36 fue de $-17,0$ (IC del 95 %: $-26,2$, $-7,9$; $n=15$). El cambio promedio desde el periodo basal del

IMVI en los meses de 18 a 24 en pacientes con hipertrofia ventricular izquierda en el periodo basal (mujeres con IMVI basal > 95 g/m² o varones IMVI basal > 115 g/m²) fue de -18,6 (IC del 95%: -38,2, 1,0; n=8). Tras seguimiento en el ensayo de extensión abierto, el cambio promedio desde el periodo basal en el IMVI en pacientes con hipertrofia ventricular izquierda hasta el periodo basal en los meses de 30 a 36 fue de -30,0 (IC del 95 %: -57,9, -2,2; n=4). No se observaron diferencias clínicamente significativas en el IMVI durante el periodo controlado con placebo de 6 meses inicial.

Sustrato de la enfermedad

En el ensayo en pacientes previamente tratados con TSE, los niveles plasmáticos de lyso-Gb₃ permanecieron bajos y estables hasta los 18 meses en pacientes con mutaciones susceptibles de responder al tratamiento que cambiaron de TSE a Galafold, y en pacientes que siguieron con TSE.

En el ensayo con pacientes no expuestos previamente a TSE, Galafold mostró reducciones estadísticamente significativas en las concentraciones plasmáticas de lyso-Gb₃ y en las inclusiones de GL-3 por capilar intersticial renal en pacientes con mutaciones susceptibles de responder al tratamiento. Los pacientes elegidos al azar para el uso de Galafold en la fase 1 demostraron una mayor reducción estadísticamente significativa (\pm SEM) en la deposición de GL-3 por capilar intersticial promedio (-0,25 \pm 0,10; -39 %) en el mes 6 comparado con el placebo (+0,07 \pm 0,13; +14 %) (p=0,008). Los pacientes elegidos al azar para utilizar placebo en la fase 1 y que cambiaron a Galafold en el mes 6 (fase 2) también demostraron descensos estadísticamente significativos en las inclusiones de GL-3 por capilar intersticial en el mes 12 (-0,33 \pm 0,15; -58%) (p=0,014). Las reducciones cualitativas en los niveles de GL-3 se observaron en varios tipos de células renales: podocitos, células mesangiales y células endoteliales glomerulares, respectivamente, durante 12 meses de tratamiento con Galafold.

Criterios de valoración clínicos combinados

En el ensayo en pacientes previamente tratados con TSE, un análisis de un criterio de valoración clínico combinado formado por eventos renales, cardíacos y cerebrovasculares, o la muerte, la frecuencia de eventos observados en el grupo de tratamiento con Galafold fue del 29% y del 44% en el grupo de TSE.

Resultados reportados por los pacientes - Escala de evaluación de síntomas gastrointestinales

En el ensayo en pacientes no expuestos previamente a TSE, los análisis de la escala de evaluación de síntomas gastrointestinales demostraron que el tratamiento con Galafold estaba asociado a mejoras estadísticamente significativas (p<0,05) comparado con el placebo desde el periodo basal hasta el mes 6 en el ámbito de la diarrea, y del reflujo en pacientes con síntomas en el periodo basal. Durante la extensión abierta, se observaron mejoras estadísticamente significativas (p<0,05) desde el periodo basal en los ámbitos de la diarrea y la indigestión, con una tendencia de mejora en el ámbito del estreñimiento.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Galafold en uno o más grupos de la población pediátrica en el tratamiento de la enfermedad de Fabry (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La biodisponibilidad absoluta (AUC) de una dosis única oral de 150 mg de clorhidrato de migalastat o una perfusión intravenosa de 150 mg de dos horas fue aproximadamente del 75%. Después de una única dosis oral de 150 mg de solución de clorhidrato de migalastat, el tiempo hasta la concentración plasmática máxima fue de aproximadamente 3 horas. La exposición plasmática de migalastat (AUC₀₋

∞) y C_{\max} demostró aumentos proporcionales a la dosis en dosis orales de migalastat de 50 mg a 1 250 mg.

El clorhidrato de migalastat administrado con una comida rica en grasa o una hora antes de una comida ligera o rica en grasa, o una hora después de una comida ligera, resultó en reducciones significativas del 37% al 42% de la exposición total promedio a migalastat ($AUC_{0-\infty}$) y reducciones del 15% al 40% en una exposición máxima promedio a migalastat (C_{\max}) comparado con el estado de ayuno. Ver la sección 4.2.

Distribución

En voluntarios sanos, el volumen de distribución (V_z/F) de migalastat después de dosis orales únicas en ascenso (25-675 mg de migalastat HCl) variaron de 77 a 133 l, lo que indica que se distribuye bien en los tejidos y que es mayor que el agua corporal total (42 litros). No se observó unión a proteínas plasmáticas detectable tras la administración de clorhidrato de [^{14}C]-migalastat en el rango de concentración entre 1 y 100 μM .

Biotransformación

De acuerdo con datos *in vivo*, migalastat es un sustrato de UGT, por lo tanto, una vía de eliminación menor. Migalastat no es un sustrato de la P-glicoproteína *in vitro* y se considera poco probable que migalastat estuviera sujeto a interacciones entre fármacos con citocromo P450s. Un ensayo farmacocinético en voluntarios varones sanos con 150 mg de [^{14}C]-migalastat HCl reveló que el 99% de la dosis radiomarcada recuperada en plasma estaba formada por migalastat inalterado (77%) y 3 metabolitos conjugados deshidrogenados con O-glucurónido, M1 a M3 (13%). Aproximadamente el 9% de la radiactividad total carecía de asignación.

Eliminación

Un ensayo farmacocinético en voluntarios varones sanos con 150 mg de clorhidrato de [^{14}C]-migalastat reveló que aproximadamente el 77% de la dosis radiomarcada se recuperaba en la orina. El 55% de la dosis se excretó como migalastat inalterado, el 4% como M1 a M3, y el 5% procedía de componentes no asignados, para un total del 64%. El 5% restante representa metabolitos por debajo de concentraciones cuantificables. Aproximadamente el 20% de la dosis radiomarcada total fue excretada en las heces, donde migalastat inalterado fue el único componente medido.

Tras dosis orales únicas en aumento (25-675 mg de clorhidrato de migalastat), no se hallaron tendencias para el aclaramiento, CL/F). A una dosis de 150 mg, el CL/F era de aproximadamente 11 a 14 l/hr. Tras la administración de las mismas dosis, la semivida de eliminación promedio ($t_{1/2}$) variaba de entre 3 y 5 horas aproximadamente.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Galafold no ha sido estudiado en pacientes con la enfermedad de Fabry portadores de una TFG estimada inferior a 30 ml/min/1,73 m². En un estudio de dosis única con Galafold en sujetos sin la enfermedad de Fabry con diferentes grados de insuficiencia renal, las exposiciones aumentaron de 4,3 veces en sujetos con insuficiencia renal grave (TFG < 30 ml/min/1,73 m²).

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios en sujetos con una función hepática deficiente. En lo referente al metabolismo y las vías de secreción, no se espera que una función hepática reducida pueda afectar a la farmacocinética de migalastat.

Pacientes de edad avanzada (> 65 años)

Estudios clínicos de Galafold incluyeron un pequeño número de pacientes mayores de 65 años. El efecto de la edad fue evaluado en un análisis farmacocinético de la población sobre el aclaramiento plasmático de migalastat en pacientes no expuestos previamente a TSE. La diferencia de aclaramiento entre pacientes con Fabry de 65 años o mayores y menores de 65 años fue del 20%, lo cual no se consideró como clínicamente significativo.

Sexo

Las características farmacocinéticas de migalastat no fueron significativamente diferentes entre varones y mujeres ni en el caso de los voluntarios sanos ni en los pacientes con la enfermedad de Fabry.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Estudios no clínicos sugieren que no hay peligros específicos para los humanos con arreglo a estudios de dosis única y repetida, a excepción de una infertilidad temporal pero totalmente reversible en ratas macho asociada al tratamiento con migalastat. La infertilidad asociada al tratamiento con migalastat fue indicada en exposiciones clínicamente importantes. La reversibilidad completa se obtuvo 4 semanas después de la interrupción del tratamiento. Se observaron hallazgos preclínicos similares a raíz de un tratamiento con otros iminoazúcares. En el estudio de toxicidad embrionaria y fetal del conejo, se observaron resultados entre los que se incluyen muerte embrionaria y fetal, reducción del peso fetal promedio, retraso en la osificación e incidencias ligeramente mayores de anomalías esqueléticas menores solamente en dosis asociadas a la toxicidad de la madre.

En un estudio de carcinogenicidad de 104 semanas en ratas, se observó una mayor incidencia de adenomas en células islote pancreáticas en machos a un nivel de dosis 19 veces mayor que la exposición (AUC) en la dosis clínicamente efectiva. Se trata de un tumor espontáneo común en ratas macho alimentadas *ad libitum*. En ausencia de hallazgos similares en hembras, ausencia de hallazgos en la batería de genotoxicidad o en el estudio de carcinogenicidad con ratones Tg.rasH2 y ausencia de hallazgos pancreáticos preneoplásicos en roedores o monos, esta observación en ratas macho no se considera asociada al tratamiento y se desconoce su pertinencia en humanos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Contenido de la cápsula

Almidón pregelificado (maíz)

Estearato de magnesio

Cubierta de la cápsula

Gelatina

Dióxido de titanio (E171)

Indigotina (E132)

Tinta de impresión

Goma laca

Óxido de hierro negro

Hidróxido de potasio

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blíster de PVC / PCTFE / PVC/Al.
Envase de 14 cápsulas.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Amicus Therapeutics UK Ltd
Phoenix House,
Oxford Road,
Tatling End,
Gerrards Cross,
Buckinghamshire
SL9 7AP
Reino Unido
Tel (+44) 1753 888 567
Fax (+44) 1753 437 192
e-mail info@amicusrx.co.uk

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/15/1082/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: DD/mes/AAAA

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

DD/mes/AAAA

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

AlmacPharmaServicesLimited
Seagoe Industrial Estate
Portadown, Craigavon
BT63 5UA
Reino Unido

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• Informes periódicos de seguridad (IPS)

Los requerimientos para la presentación de los informes periódicos de seguridad para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) presentará el primer informe periódico de seguridad para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• Plan de Gestión de Riesgos (PGR)

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Galafold 123 mg cápsulas duras
migalastat

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula contiene clorhidrato de migalastat equivalente a 123 mg de migalastat

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

14 cápsulas duras

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Tomar la capsula con el estómago vacío, al menos 2 horas antes o después de las comidas, a la misma hora del día.

Tragar las cápsulas enteras. No partir, triturar ni masticar las cápsulas.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral.

Tomar la cápsula de Galafold en días alternos y perforar el círculo blanco en el blíster los días que no se toma Galafold.

Instrucciones de apertura

1. PRESIONAR la lengüeta a la izquierda
2. EXTRAER el cartón de la derecha
3. SACAR la cápsula a través del papel de aluminio
4. REINTRODUCIR el cartón en el soporte

Para acceder al prospecto, escanee el código a continuación.

Incluir código QR + www.galafoldsmpc.co.uk

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Amicus Therapeutics UK Ltd
Phoenix House,
Oxford Road,
TatlingEnd,
Gerrards Cross,
Buckinghamshire
SL9 7AP
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/15/1082/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

galafold 123 mg, cápsulas duras

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN ENVASES INTERMEDIOS

FUNDA DE BLÍSTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Galafold 123 mg, cápsulas duras
migalastat

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Amicus Therapeutics UK, Ltd

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD:

4. NÚMERO DE LOTE

Lote:

5. OTROS

Para más instrucciones consultar el prospecto.

Perfore los círculos blancos en los días que no tome Galafold.

Galafold se debe tomar en días alternos.

Fecha de comienzo:

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN BLÍSTERES O TIRAS

LÁMINA DE BLÍSTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote:

5. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Galafold 123 mg, cápsulas duras

Migalastat

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos signos que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Galafold y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Galafold
3. Cómo tomar Galafold
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Galafold
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Galafold y para qué se utiliza

Galafold contiene el principio activo migalastat.

Este medicamento se utiliza para el tratamiento a largo plazo de la enfermedad de Fabry en adultos y adolescentes de 16 años de edad y mayores portadores de determinadas mutaciones genéticas (cambios en el material genético).

La enfermedad de Fabry se debe a un déficit de una enzima denominada alfa-galactosidasa A (α -Gal A). En función del tipo de mutación (cambio en el material genético) del gen que produce la α -Gal A, la enzima puede no funcionar correctamente o estar totalmente ausente. Este déficit de la enzima provoca acumulaciones anómalas de una sustancia grasa conocida como globotriaosilceramida (GL-3) en riñones, corazón y otros órganos, causando los síntomas de la enfermedad de Fabry.

Este medicamento actúa estabilizando la enzima que el cuerpo produce naturalmente, de modo que pueda funcionar mejor para reducir la cantidad de GL-3 acumulada en células y tejidos.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Galafold

No tome Galafold:

- si es alérgico a migalastat o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones

Informe a su médico antes de tomar Galafold si está utilizando terapia de sustitución enzimática. No debe tomar Galafold si también está utilizando terapia de sustitución enzimática.

Mientras este tomando Galafold, su médico debe valorar su estado y si su medicamento está funcionando cada 6 meses. Si su estado empeora, su médico debe realizarle pruebas adicionales o interrumpir el tratamiento con Galafold.

Niños y adolescentes

Este medicamento no ha sido estudiado en niños menores de 16 años. Por consiguiente, no se ha establecido la seguridad y la eficacia en esta franja de edad.

Otros medicamentos y Galafold

Informe a su médico, farmacéutico o enfermero si está tomando, ha tomado recientemente o podría tomar cualquier otro medicamento, dado que algunos medicamentos podrían aumentar o reducir la cantidad de Galafold en el cuerpo.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Embarazo

Existen datos muy limitados respecto a la utilización de este medicamento en mujeres embarazadas. Si está embarazada, piensa que pudiera estarlo o tiene previsto quedarse embarazada, no tome este medicamento hasta que haya consultado a su médico, farmacéutico o enfermero. Mientras esté tomando Galafold debe utilizar un método anticonceptivo.

Lactancia

No tome este medicamento si está dando el pecho a su hijo hasta que haya consultado con su médico, farmacéutico o enfermero. No se sabe si este medicamento se excreta en la leche materna. Su médico decidirá si debe interrumpir la lactancia o suspender el tratamiento temporalmente.

Fertilidad en varones

No se sabe si este medicamento afecta a la fertilidad masculina. No se han estudiado los efectos de Galafold sobre la fertilidad en el ser humano.

Fertilidad en mujeres

No se sabe si este medicamento afecta a la fertilidad femenina.

Si tiene previsto quedarse embarazada, consulte con su médico, farmacéutico o enfermero.

Conducción y uso de máquinas

No se espera que este medicamento afecte a su capacidad para conducir y utilizar máquinas.

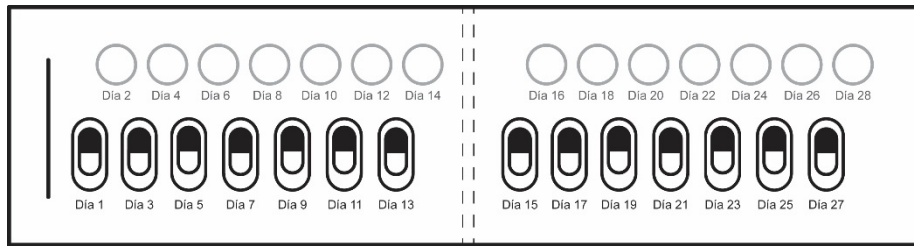
3. Cómo tomar Galafold

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.

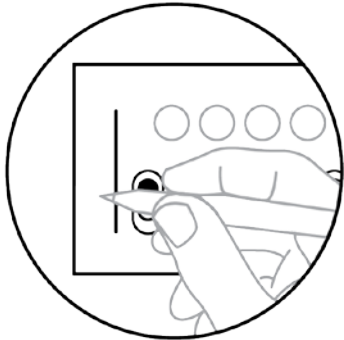
La dosis recomendada es una cápsula cada dos días a la misma hora del día. No tome Galafold durante dos días consecutivos.

Tome el medicamento con el estómago vacío, al menos dos horas antes de las comidas. Si acaba de comer, espere 2 horas antes de tomar la cápsula. Su cuerpo podría no absorber el medicamento completamente si se toma con alimentos.

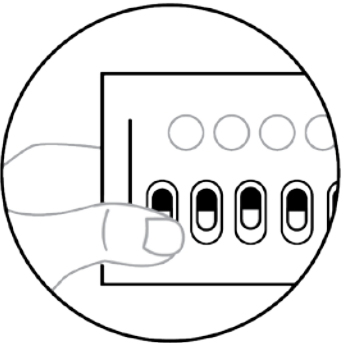
Tragar las cápsulas enteras. No partir, triturar ni masticar las cápsulas.



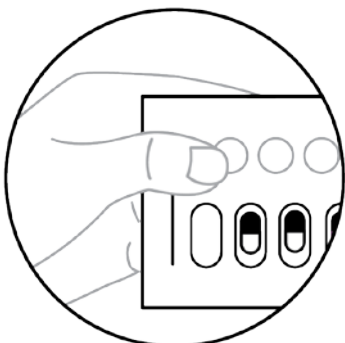
Un blíster de Galafold = 14 cápsulas duras = 28 días de tratamiento



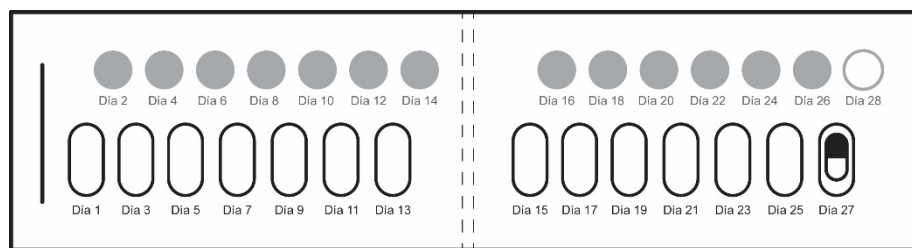
El primer día que comience con este medicamento, marque la fecha en el blíster.



A continuación, extraiga la cápsula situada más a la izquierda señalada como Día 1.



Al día siguiente, perfore el círculo blanco señalado como Día 2. Esto le ayudará a recordar qué día no tomó el medicamento. Solo debe tomar Galafold una vez cada dos días.



Después del Día 2, avance hacia la derecha en el blíster.

Altere los días tomando la cápsula los días impares y perforando los círculos blancos los días pares, hasta el día 28, incluido este último.

Si toma más Galafold del que debe

Si toma más cápsulas de las que debe, deje de tomar el medicamento y consulte con su médico. Es posible que experimente dolor de cabeza y vértigos.

Si olvidó tomar Galafold

Si olvidó tomar la cápsula a la hora habitual y se acordó posteriormente ese día, tome la cápsula en el momento de acordarse ese mismo día. Si olvidó tomar una dosis del medicamento durante todo un día, no tome la cápsula olvidada. Espere y tome la siguiente cápsula el día correspondiente a la siguiente dosis y a la hora habitual. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Galafold

No debe interrumpir el tratamiento sin hablar antes con su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas

- Dolor de cabeza

Frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas

- | | | |
|--|---|--------------------------------------|
| • Palpitaciones (sensación de latidos fuertes) | • Niveles altos de creatinofosfoquinasa en sangre | • Depresión |
| • Sensación anormal de movimiento (vértigo) | • Aumento de peso | • Proteína en la orina (proteinuria) |
| • Diarrea | • Espasmos musculares | • Falta de aliento (disnea) |
| • Náuseas | • Dolores musculares (mialgia) | • Sangrado nasal (epistaxis) |
| • Dolor de estómago | • Rigidez de cuello dolorosa (tortícolis) | • Exantema |
| • Estreñimiento | • Hormigueo en las extremidades (parestesia) | • Picor persistente (prurito) |
| • Sequedad de boca | • Mareos | |
| • Necesidad repentina de defecar (de ir al baño) | • Reducción del sentido del tacto (hipoestesia) | |
| • Indigestión (dispepsia) | | |
| • Cansancio | | |

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Galafold

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y el blíster después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Galafold

- El principio activo es migalastat. Cada cápsula contiene clorhidrato de migalastat equivalente a 123 mg de migalastat
- Los demás componentes son:
Contenido de la cápsula: almidón de maíz pregelificado y estearato de magnesio
Cubierta de la cápsula: gelatina, dióxido de titanio e indigotina
Tinta de impresión: goma laca, óxido de hierro negro e hidróxido de potasio

Aspecto de Galafold y contenido del envase

Cápsulas duras azules y blancas opacas marcadas con «A1001» en tinta negra, que contienen un polvo de blanco a marrón claro.

Galafold está disponible en un blíster de 14 cápsulas.

Titular de la autorización de comercialización

Amicus Therapeutics UK Ltd
Phoenix House,
Oxford Road,
TatlingEnd,
Gerrards Cross,
Buckinghamshire
SL9 7AP
Reino Unido
Tel (+44) 1753 888 567
Fax (+44) 1753 437 192
e-mail info@amicusrx.co.uk

Fabricante

AlmacPharmaServicesLimited
Seago Industrial Estate
Portadown, Craigavon
BT63 5UA
Reino Unido

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

Amicus Therapeutics, UK Ltd
Tél/Tel: + 0800-79245

България

Amicus Therapeutics, UK Ltd
Тел.: + 00 800 0010

Česká republika

Amicus Therapeutics, UK Ltd
Tel: 800-142207

Danmark

Amicus Therapeutics, UK Ltd
Tlf: + 80-253262

Deutschland

Amicus Therapeutics GmbH
Tel: + 49 89 20 802 6527

Eesti

Amicus Therapeutics, UK Ltd
Tel: + 800-0111911

Ελλάδα

Amicus Therapeutics, UK Ltd
Τηλ: + 00800-12-6169

España

Amicus Therapeutics, UK Ltd
Tel: + 34 91 7916615

France

Amicus Therapeutics SAS
Tél: + 33 1 72 75 72 54

Hrvatska

Amicus Therapeutics, UK Ltd
Tel: + 0800-222452

Irlanda

Amicus Therapeutics, UK Ltd
Tel: + 1800936230

Ísland

Amicus Therapeutics, UK Ltd

Lietuva

Amicus Therapeutics, UK Ltd
Tel: + 8800-33167

Luxembourg/Luxemburg

Amicus Therapeutics, UK Ltd
Tél/Tel: + 8002-7003

Magyarország

Amicus Therapeutics, UK Ltd
Tel.: + 06-800-21202

Malta

Amicus Therapeutics, UK Ltd
Tel: + 80062674

Nederland

Amicus Therapeutics BV
Tel: + 31 20 235 8510

Norge

Amicus Therapeutics, UK Ltd
Tlf: + 800-13837

Österreich

Amicus Therapeutics, UK Ltd
Tel: + 800005475

Polska

Amicus Therapeutics, UK Ltd
Tel.: + 0-0-800-1215475

Portugal

Amicus Therapeutics, UK Ltd
Tel: + 800-8-12531

România

Amicus Therapeutics, UK Ltd
Tel: + 0808 03 4288

Slovenija

Amicus Therapeutics, UK Ltd
Tel: + 0800-81794

Slovenská republika

Amicus Therapeutics, UK Ltd

Sími: + 800-7634

Tel: + 0800-002437

Italia

Amicus Therapeutics, UK Ltd
Tel: + 800-795572

Suomi/Finland

Amicus Therapeutics, UK Ltd
Puh/Tel: + 0800-9-17780

Κύπρος

Amicus Therapeutics, UK Ltd
Τηλ: + 44 1753 888 567

Sverige

Amicus Therapeutics, UK Ltd
Tel: + 020-79-5493

Latvija

Amicus Therapeutics, UK Ltd
Tel: + 8000-5391

Reino Unido

Amicus Therapeutics, UK Ltd
Tel: + 08-082346864

Fecha de la última revisión de este prospecto

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>. También existen enlaces a otras páginas web sobre enfermedades raras y medicamentos huérfanos.