

Cómo tomar Galafold[®] (migalastat)

Indicaciones e Información de seguridad importante seleccionada

¿Qué es Galafold?

Galafold es un medicamento de venta bajo receta que se usa para tratar a adultos con enfermedad de Fabry que presentan un cierto cambio genético (variante) en el gen α -galactosidasa A (*GLA*) que responde (es susceptible) a Galafold.

Se desconoce si Galafold es seguro y eficaz en niños.

Antes de tomar Galafold, informe a su proveedor de atención médica sobre todas sus afecciones médicas, incluido si:

- Tiene problemas renales.
- Está embarazada o planea quedar embarazada. Se desconoce si Galafold provocará daños en su bebé en gestación.
- Está amamantando o planea amamantar. Galafold puede pasar a la leche materna. Hable con su proveedor de atención médica acerca de la mejor manera de alimentar a su bebé si toma Galafold.

Consulte la Información de seguridad importante completa en la última página y [haga clic aquí](#) para consultar la Información de prescripción completa, incluida la Información para el paciente y las Instrucciones de uso, también disponibles en [Galafold.com](#).



Rebecca toma su comprimido antes de acostarse para controlar su enfermedad de Fabry.



Información de seguridad importante (continuación)

Informe a su proveedor de atención médica acerca de todos los medicamentos que toma, incluidos los medicamentos de venta bajo receta y de venta libre, las vitaminas y los suplementos a base de hierbas. Informe especialmente a su proveedor de atención médica si toma medicamentos o suplementos que contengan cafeína, ya que estos medicamentos o suplementos pueden afectar al funcionamiento de Galafold.

Consulte la Información de seguridad importante completa en la última página y haga clic aquí para consultar la Información de prescripción completa, incluida la Información para el paciente y las Instrucciones de uso, también disponibles en [Galafold.com](https://www.galafold.com).

Instrucciones de uso

Importante

Lea las **Instrucciones de uso** antes de comenzar a tomar Galafold[®] (migalastat) y cada vez que reciba un suministro. Es posible que haya información nueva. Esta información no reemplaza la consulta con su proveedor de atención médica acerca de su afección médica o de su tratamiento.



El envase de su Galafold puede tener un aspecto diferente.

Información de seguridad importante (continuación)

¿Cómo debo tomar Galafold?

No ingiera alimentos, ni tome o beba ningún producto que contenga cafeína al menos 2 horas antes y 2 horas después de tomar Galafold para tener un ayuno mínimo de 4 horas.

Consulte la **Información de seguridad importante completa** en la última página y **haga clic** aquí para consultar la **Información de prescripción completa**, incluida la **Información para el paciente** y las **Instrucciones de uso**, también disponibles en Galafold.com.

Es importante recordarlo.

Tome 1 cápsula de Galafold® (migalastat) día por medio a la misma hora del día.

► **No** tome Galafold 2 días seguidos.



Tome Galafold con el estómago vacío.

- **No** ingiera alimentos, ni tome o beba ningún producto que contenga cafeína al menos 2 horas antes y 2 horas después de tomar Galafold para tener un ayuno mínimo de 4 horas. Puede beber agua (natural, con sabor o azucarada), zumos de fruta sin pulpa y bebidas gaseosas sin cafeína durante este tiempo en el que no puede comer.
- Trague la cápsula de Galafold entera. No corte, triture ni mastique las cápsulas de Galafold.

“Dejo mi paquete de Galafold junto al cepillo de dientes. Lo veo por la noche en el momento en que me estoy por ir a la cama cuando me lavo los dientes”. —Alex, un paciente real de Galafold

Información de seguridad importante (continuación)

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de Galafold?

Los efectos secundarios más frecuentes de Galafold incluyen dolor de cabeza, congestión o secreción nasal y dolor de garganta, infección urinaria, náuseas y fiebre.

Estos no son todos los efectos secundarios posibles de Galafold. Llame a su proveedor de atención médica para que le brinde asesoramiento médico acerca de los efectos secundarios.

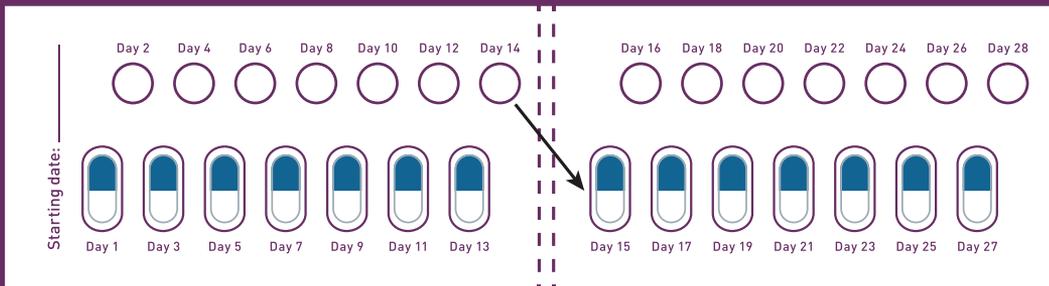
Puede informar los efectos secundarios a la Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration, FDA) llamando al [1-800-FDA-1088](tel:1-800-FDA-1088). También, puede informar los efectos secundarios a Amicus Therapeutics al [1-877-4AMICUS](tel:1-877-4AMICUS).

Consulte la Información de seguridad importante completa en la última página y [haga clic aquí](#) para consultar la Información de prescripción completa, incluida la Información para el paciente y las Instrucciones de uso, también disponibles en [Galafold.com](https://www.galafold.com).

El paquete de comprimidos puede usarse para hacer un seguimiento.

Cada blíster contiene 14 cápsulas de Galafold (suficiente para 28 días de tratamiento con Galafold) y 14 círculos blancos de cartón. Los círculos blancos de cartón son para recordarle que debe tomar Galafold día **por medio**.

La flecha le indica comenzar las próximas 2 semanas de tratamiento.



Cómo almacenar Galafold

- ▶ Almacene Galafold a temperatura ambiente, entre 68 °F y 77 °F (de 20 °C a 25 °C).
- ▶ Mantenga las cápsulas de Galafold en el blíster en el que vienen.

Mantenga Galafold y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Información de seguridad importante (continuación)

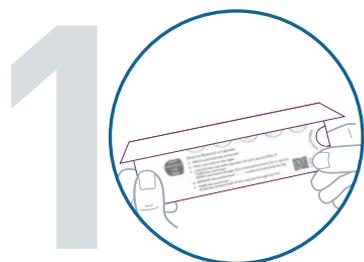
Antes de tomar Galafold, informe a su proveedor de atención médica sobre todas sus afecciones médicas, incluido si:

- Tiene problemas renales.
- Está embarazada o planea quedar embarazada. Se desconoce si Galafold provocará daños en su bebé en gestación.
- Está amamantando o planea amamantar. Galafold puede pasar a la leche materna. Hable con su proveedor de atención médica acerca de la mejor manera de alimentar a su bebé si toma Galafold.

Consulte la Información de seguridad importante completa en la última página y [haga clic aquí](#) para consultar la Información de prescripción completa, incluida la Información para el paciente y las Instrucciones de uso, también disponibles en Galafold.com.

Cómo retirar y tomar las cápsulas de Galafold® (migalastat).

Siempre lea las Instrucciones de uso completas.



LEVANTAR

Retire el precinto adhesivo que sujeta la tapa. Levante la tapa de la caja de Galafold.



PRESIONAR

Presione y mantenga presionada la pestaña de color violeta con el dedo pulgar en el lado **izquierdo** de la caja y continúe al paso 3.



TIRAR

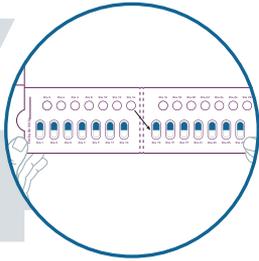
SUJETE la pestaña en el lado **derecho** del blíster, donde dice “TIRAR DE AQUÍ” y tire del blíster doblado.

Información de seguridad importante (continuación)

Informe a su proveedor de atención médica acerca de todos los medicamentos que toma, incluidos los medicamentos de venta bajo receta y de venta libre, las vitaminas y los suplementos a base de hierbas. Informe especialmente a su proveedor de atención médica si toma medicamentos o suplementos que contengan cafeína, ya que estos medicamentos o suplementos pueden afectar al funcionamiento de Galafold.

Consulte la **Información de seguridad importante completa en la última página y haga clic aquí para consultar la Información de prescripción completa, incluida la Información para el paciente y las Instrucciones de uso, también disponibles en Galafold.com.**

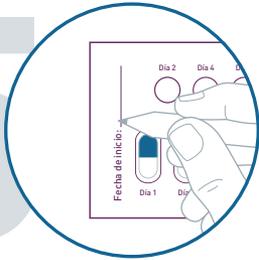
4



DESPLEGAR

Despliegue el blíster.

5

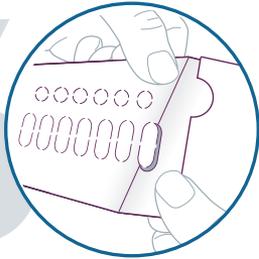


TOMAR NOTA

El primer día que tome Galafold de un nuevo blíster, registre la fecha en el blíster junto a la “Fecha de inicio”:

Consejo: Es importante que tome Galafold con el estómago vacío. **No** ingiera alimentos, ni tome o beba ningún producto que contenga cafeína al menos 2 horas antes **y** 2 horas después de tomar Galafold para tener un ayuno mínimo de 4 horas.

6

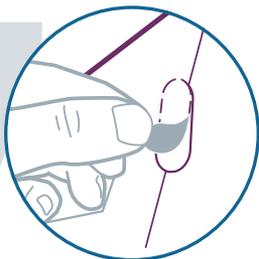


DAR VUELTA

Ubique la cápsula de Galafold para retirarla para el día de administración de la dosis. DÉ LA VUELTA al blíster DE MODO TAL que se vea la parte posterior del mismo. DOBLE el blíster como se muestra.

Nota: Doblar el blíster ayuda a levantar el cartón ovalado perforado.

7



RETIRAR EL CARTÓN

RETIRE el cartón ovalado perforado.

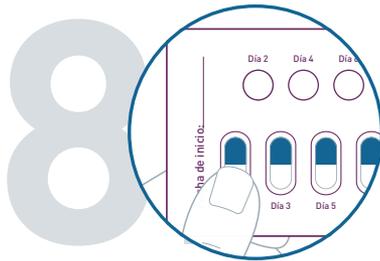
Nota: Después de retirar el cartón ovalado, es posible que se vea la parte posterior blanca del papel de aluminio, lo cual está bien.

Información de seguridad importante (continuación)

¿Cómo debo tomar Galafold?

No ingiera alimentos, ni tome o beba ningún producto que contenga cafeína al menos 2 horas antes **y** 2 horas después de tomar Galafold para tener un ayuno mínimo de 4 horas.

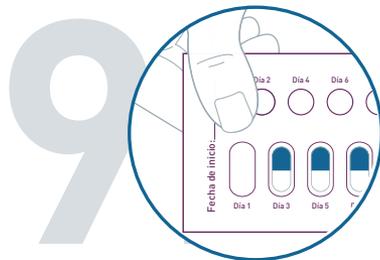
Consulte la **Información de seguridad importante completa en la última página y haga clic aquí para consultar la Información de prescripción completa, incluida la Información para el paciente y las Instrucciones de uso, también disponibles en Galafold.com.**



PRESIONAR LA CÁPSULA

DÉ LA VUELTA al blíster de modo tal que se vea la parte frontal.
EMPUJE la cápsula hacia afuera.

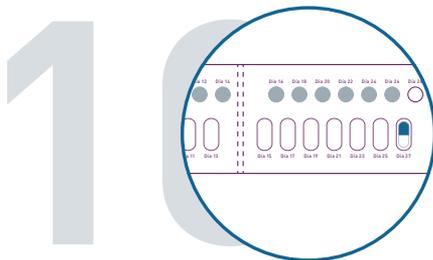
Consejo: Para evitar daños en el comprimido, presione la parte inferior del comprimido en un ángulo. No presione el centro de la cápsula, ya que puede triturar el comprimido. El comprimido debe tomarse únicamente entero.



DÍA SIGUIENTE

Al día siguiente, pase al círculo blanco de cartón perforado en la fila superior. Presione hacia abajo el círculo blanco de cartón para retirarlo.

Nota: Retirar este círculo blanco de cartón le ayudará a recordar qué día no debe tomar Galafold. Tome 1 cápsula de Galafold día **por medio**. Doble el blíster y vuelva a colocarlo en la caja después de cada uso.



REPETIR EL CICLO

Cambie (alterne) cada día entre tomar la cápsula de Galafold y retirar el círculo blanco de cartón perforado hasta llegar al día 28. Comience un nuevo blíster cuando haya terminado el día 28.

Información de seguridad importante (continuación)

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de Galafold?

Los efectos secundarios más frecuentes de Galafold incluyen dolor de cabeza, congestión o secreción nasal y dolor de garganta, infección urinaria, náuseas y fiebre.

Estos no son todos los efectos secundarios posibles de Galafold. Llame a su proveedor de atención médica para que le brinde asesoramiento médico acerca de los efectos secundarios.

Puede informar los efectos secundarios a la Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration, FDA) llamando al 1-800-FDA-1088. También, puede informar los efectos secundarios a Amicus Therapeutics al 1-877-4AMICUS.

Consulte la Información de seguridad importante completa en la última página y haga clic aquí para consultar la Información de prescripción completa, incluida la Información para el paciente y las Instrucciones de uso, también disponibles en Galafold.com.

Consejos de tratamiento Galafold[®] (migalastat) 123 mg capsule

Tome Galafold[®] (migalastat) con el estómago vacío.

▶ **No** ingiera alimentos, ni tome o beba ningún producto que contenga cafeína al menos 2 horas antes y 2 horas después de tomar Galafold para tener un ayuno mínimo de 4 horas.

▶ Puede tomar las siguientes bebidas durante este tiempo en el que no puede comer.

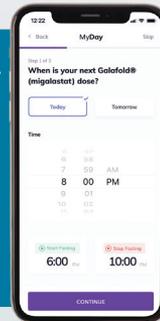
- **Agua**
natural, saborizada o azucarada
- **Bebidas carbonatadas sin cafeína**
- **Zumos de fruta sin pulpa**



Descargue la aplicación Galafold MyDay

Diseñada para ayudarle a hacer un seguimiento de su rutina de Galafold.

Disponible en App Store y Google Play.



Apple, el logotipo de Apple y iPhone son marcas comerciales de Apple Inc., registradas en EE. UU. y otros países y regiones. App Store es una marca de servicio de Apple Inc. Google Play y el logotipo de Google Play son marcas comerciales de Google LLC.

Información de seguridad importante (continuación)

Antes de tomar Galafold, informe a su proveedor de atención médica sobre todas sus afecciones médicas, incluido si:

- Tiene problemas renales.
- Está embarazada o planea quedar embarazada. Se desconoce si Galafold provocará daños en su bebé en gestación.
- Está amamantando o planea amamantar. Galafold puede pasar a la leche materna. Hable con su proveedor de atención médica acerca de la mejor manera de alimentar a su bebé si toma Galafold.

Consulte la Información de seguridad importante completa en la última página y [haga clic aquí](#) para consultar la Información de prescripción completa, incluida la Información para el paciente y las Instrucciones de uso, también disponibles en Galafold.com.

INDICACIONES E INFORMACIÓN DE SEGURIDAD IMPORTANTE

¿Qué es Galafold?

Galafold® (migalastat) es un medicamento de venta bajo receta que se usa para tratar a adultos con enfermedad de Fabry que presentan un cierto cambio genético (variante) en el gen α -galactosidasa (*GLA*) que responde (es susceptible) a Galafold. Se desconoce si Galafold es seguro y eficaz en niños.

Antes de tomar Galafold, informe a su proveedor de atención médica sobre todas sus afecciones médicas, incluido si:

- Tiene problemas renales.
- Está embarazada o planea quedar embarazada. Se desconoce si Galafold provocará daños en su bebé en gestación.
- Está amamantando o planea amamantar. Galafold puede pasar a la leche materna. Hable con su proveedor de atención médica acerca de la mejor manera de alimentar a su bebé si toma Galafold.

Informe a su proveedor de atención médica acerca de todos los medicamentos que toma, incluidos los medicamentos de venta bajo receta y de venta libre, las vitaminas y los suplementos a base de hierbas. Informe especialmente a su proveedor de atención médica si toma medicamentos o suplementos que contengan cafeína, ya que estos medicamentos o suplementos pueden afectar al funcionamiento de Galafold.

¿Cómo debo tomar Galafold?

No ingiera alimentos, ni tome o beba ningún producto que contenga cafeína al menos 2 horas antes **y** 2 horas después de tomar Galafold para tener un ayuno mínimo de 4 horas.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de Galafold?

Los efectos secundarios más frecuentes de Galafold incluyen dolor de cabeza, congestión o secreción nasal y dolor de garganta, infección urinaria, náuseas y fiebre.

Estos no son todos los efectos secundarios posibles de Galafold. Llame a su proveedor de atención médica para que le brinde asesoramiento médico acerca de los efectos secundarios.

Puede informar los efectos secundarios a la Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration, FDA) llamando al [1-800-FDA-1088](tel:1-800-FDA-1088). También, puede informar los efectos secundarios a Amicus Therapeutics al [1-877-4AMICUS](tel:1-877-4AMICUS).

Haga [clic aquí](#) para consultar la Información de prescripción completa, incluida la Información para el paciente y las Instrucciones de uso, también disponibles en [Galafold.com](https://www.galafold.com).

ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Estos aspectos destacados no incluyen toda la información necesaria para usar GALAFOLD de forma segura y eficaz. Consulte la información de prescripción completa para GALAFOLD.

GALAFOLD® (migalastat) cápsulas para uso oral
Aprobación inicial en los EE. UU: 2018

-----CAMBIOS IMPORTANTES RECIENTES-----

Posología y administración, posología y administración recomendadas (2.2) 6/2023

-----INDICACIONES Y USO-----

GALAFOLD es un chaperón farmacológico de la alfa-galactosidasa A (alfa-Gal A) indicado para el tratamiento de adultos con diagnóstico confirmado de enfermedad de Fabry y una variante del gen de la alfa galactosidasa (*GLA*) susceptible en función de los datos de análisis in vitro. (1, 12.1)

Esta indicación fue aprobada mediante un proceso de aprobación acelerada con base en la reducción del sustrato celular globotriaosilceramida en los capilares intersticiales renales (kidney interstitial capillary cell globotriaosylceramide, KIC GL-3). La continuidad de la aprobación para esta indicación podría depender de la verificación y descripción del beneficio clínico en ensayos confirmatorios. (1)

-----DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN-----

- Adultos seleccionados con enfermedad de Fabry confirmada que tienen una variante del *GLA* susceptible de responder al tratamiento con GALAFOLD. (2.1)
- El tratamiento está indicado para pacientes con una variante del *GLA* susceptible que sea interpretada por un profesional en genética clínica como causante de la enfermedad de Fabry (patogénica, probablemente patogénica) en el contexto clínico del paciente. Se recomienda enfáticamente la consulta con un profesional de genética clínica en los casos en que la variante del *GLA* susceptible sea de importancia clínica incierta (variante de importancia incierta [variant of uncertain significance, VUS]) o pueda ser benigna (no causar enfermedad de Fabry). (2.1, 12.1)

- La dosis recomendada de GALAFOLD es de 123 mg por vía oral cada dos días. Tome GALAFOLD a la misma hora del día y no la tome en días consecutivos. Trague la cápsula entera. No corte, triture ni mastique la cápsula. (2.2)
- Tome GALAFOLD con el estómago vacío. No consuma alimentos ni cafeína al menos 2 horas antes y 2 horas después de tomar GALAFOLD, para proporcionar un mínimo de 4 horas de ayuno. (2.2)
- Si se olvida tomar la dosis de GALAFOLD, tómela si han pasado 12 horas desde el momento en que debería haberla tomado. Si han pasado más de 12 horas, tome GALAFOLD en el siguiente día y hora de administración de la dosis previstos, siguiendo la pauta original de administración cada dos días. (2.3)

-----FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES-----

Cápsulas: 123 mg de migalastat. (3)

-----CONTRAINDICACIONES-----

Ninguna. (4)

-----REACCIONES ADVERSAS-----

Las reacciones farmacológicas adversas más frecuentes $\geq 10\%$ son: dolor de cabeza, nasofaringitis, infección de las vías urinarias, náuseas y pirexia. (6.1)

Para informar REACCIONES ADVERSAS SOSPECHADAS, comuníquese con Amicus Therapeutics al 1-877-4AMICUS o con la FDA al 1-800-FDA-1088 o visite www.fda.gov/medwatch.

-----INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS-----

Consulte la información de prescripción completa para conocer las interacciones farmacológicas clínicamente significativas. (7.1)

Consulte 17 para ver la INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE y el prospecto con información para el paciente aprobado por la FDA.

Revisado: 6/2023

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: CONTENIDO*

1	INDICACIONES Y USO	8.5	Uso geriátrico
2	DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN	8.6	Insuficiencia renal
	2.1 Selección de pacientes	11	DESCRIPCIÓN
	2.2 Dosificación y administración recomendadas	12	FARMACOLOGÍA CLÍNICA
	2.3 Recomendaciones para una dosis olvidada	12.1	Mecanismo de acción
3	FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES	12.2	Farmacodinámica
4	CONTRAINDICACIONES	12.3	Farmacocinética
6	REACCIONES ADVERSAS	13	TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA
	6.1 Experiencia en ensayos clínicos	13.1	Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad y
7	INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS	14	ESTUDIOS CLÍNICOS
	7.1 Efecto de otros fármacos sobre GALAFOLD	16	PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN
8	USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS	17	INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE
	8.1 Embarazo		
	8.2 Lactation		
	8.3 Mujeres y hombres con potencial reproductivo		
	8.4 Uso pediátrico		

* Las secciones o subsecciones omitidas de la información de prescripción completa no se enumeran.

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

1 INDICACIONES Y USO

GALAFOLD está indicado para el tratamiento de adultos con diagnóstico confirmado de enfermedad de Fabry y una variante del gen de la alfa galactosidasa (*GLA*) susceptible en función de los datos de análisis in vitro [*consulte Dosificación y administración (2.1) y Farmacología clínica (12.1)*].

Esta indicación está aprobada mediante un proceso de aprobación acelerada en función de la reducción del sustrato celular globotriaosilceramida en los capilares intersticiales renales (KIC GL-3) [*consulte Estudios clínicos (14)*]. La continuidad de la aprobación para esta indicación podría depender de la verificación y descripción del beneficio clínico en ensayos confirmatorios.

2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Selección de pacientes

Adultos seleccionados con enfermedad de Fabry confirmada que tienen una variante del *GLA* susceptible de responder al tratamiento con GALAFOLD [*consulte Farmacología clínica (12.1)*].

El tratamiento está indicado para pacientes con una variante del *GLA* susceptible que sea interpretada por un profesional en genética clínica como causante de la enfermedad de Fabry (patogénica, probablemente patogénica) en el contexto clínico del paciente. Se recomienda enfáticamente la consulta con un profesional de genética clínica en los casos en que la variante del *GLA* susceptible sea de importancia clínica incierta (variante de importancia incierta [variant of uncertain significance, VUS]) o pueda ser benigna (no causar enfermedad de Fabry).

2.2 Dosificación y administración recomendadas

La dosis recomendada de GALAFOLD es de 123 mg por vía oral cada dos días.

Tome GALAFOLD a la misma hora del día y no la tome en días consecutivos.

Trague las cápsulas enteras. No corte, triture ni mastique la cápsula.

Tome GALAFOLD con el estómago vacío. No consuma alimentos ni cafeína al menos 2 horas antes y 2 horas después de tomar GALAFOLD para dejar un ayuno mínimo de 4 horas [*Consulte Farmacología clínica (12.3)*].

Durante el período de ayuno se puede consumir agua (natural, aromatizada o azucarada), zumos de fruta sin pulpa y bebidas gaseosas sin cafeína.

2.3 Recomendaciones para una dosis olvidada

Si se olvida tomar la dosis de GALAFOLD, tómela si han pasado 12 horas desde el momento en que debería haberla tomado. Si han pasado más de 12 horas, tome GALAFOLD en el siguiente

día y hora de administración de la dosis previstos, siguiendo la pauta original de administración cada dos días.

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Cápsulas: 123 mg de migalastat en una cápsula de tamaño “2” con tapa azul opaca y cuerpo blanco opaco, con “A1001” impreso en color negro, que contiene polvo de color blanco a marrón pálido.

4 CONTRAINDICACIONES

Ninguna.

6 REACCIONES ADVERSAS

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones ampliamente variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas en los ensayos clínicos de otro fármaco y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

En ensayos clínicos, 139 pacientes con enfermedad de Fabry (79 mujeres, 60 hombres, 92 % de origen caucásico, de entre 16 y 72 años de edad), que no habían recibido tratamiento previo con GALAFOLD ni con terapia de reemplazo enzimático previa, estuvieron expuestos a al menos una dosis de GALAFOLD. De los 139 pacientes, 127 pacientes estuvieron expuestos a GALAFOLD 123 mg cada dos días durante 6 meses y 123 pacientes estuvieron expuestos durante más de un año. Los ensayos clínicos incluyeron un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de 6 meses de duración seguido de una fase de tratamiento abierto de 6 meses de duración (Estudio 1) [*consulte Estudios clínicos (14)*]. Un segundo ensayo fue un ensayo clínico aleatorizado, abierto, con control activo de 18 meses de duración en pacientes con enfermedad de Fabry que recibían terapia de reemplazo enzimático y fueron aleatorizados a cambiar a GALAFOLD o continuar la terapia de reemplazo enzimático (Estudio 2; NCT01218659). Además, hubo dos ensayos abiertos de extensión a largo plazo.

Las reacciones adversas más frecuentes informadas con GALAFOLD ($\geq 10\%$) durante la fase controlada con placebo a doble ciego de 6 meses del estudio 1 fueron dolor de cabeza, nasofaringitis, infección de las vías urinarias, náuseas y pirexia.

La Tabla 1 muestra las reacciones adversas informadas en al menos 5 % de los pacientes tratados con GALAFOLD durante la fase controlada con placebo a doble ciego de 6 meses del estudio 1.

Tabla 1: Reacciones adversas* en pacientes con enfermedad de Fabry (estudio 1)

Reacción adversa	GALAFOLD % (N = 34)	Placebo % (N = 33)
Dolor de cabeza	35 %	21 %
Nasofaringitis	18 %	6 %
Infección de las vías urinarias**	15 %	0
Náuseas	12 %	6 %
Pirexia	12 %	3 %
Dolor abdominal	9 %	3 %
Dolor de espalda	9 %	0
Tos	9 %	0
Diarrea	9 %	3 %
Epistaxis	9 %	3 %

* Las reacciones adversas fueron aquellas que se produjeron en al menos el 5 % de los pacientes que recibieron tratamiento con GALAFOLD.

** Incluyó infección de las vías urinarias, cistitis e infección renal.

Las reacciones adversas que se presentaron en >5 % de los pacientes que recibieron GALAFOLD en la fase de tratamiento abierto de 6 meses del estudio 1, en el estudio 2 y en los ensayos de extensión a largo plazo (N = 115; duración media del tratamiento: 2.7 años) incluyeron en la Tabla 1 con la adición de vómitos.

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

7.1 Efecto de otros fármacos sobre GALAFOLD

La administración conjunta de GALAFOLD con cafeína disminuye el AUC y la $C_{m\acute{a}x}$ de migalastat [*consulte Farmacología clínica (12.3)*], lo que puede reducir la eficacia de GALAFOLD. Evite la administración conjunta de GALAFOLD con cafeína al menos 2 horas antes y 2 horas después de tomar GALAFOLD [*consulte Dosificación y administración (2.2)*].

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen de riesgos

Hubo tres mujeres embarazadas con enfermedad de Fabry expuestas a GALAFOLD en ensayos clínicos. Por lo tanto, los datos disponibles no son suficientes para evaluar el riesgo asociado con el fármaco de defectos congénitos importantes, aborto espontáneo o resultados adversos maternos o fetales. En estudios de reproducción en animales, no se observaron efectos adversos en el desarrollo (*consulte Datos*).

El riesgo de base de defectos congénitos importantes y aborto espontáneo para la población indicada es desconocido. Todos los embarazos tienen un riesgo de fondo de defectos congénitos, pérdida u otros resultados adversos. En la población en general de EE. UU., el riesgo de fondo de defectos congénitos graves y aborto en los embarazos clínicamente reconocidos es de 2 % a 4 % y de 15 % a 20 %, respectivamente.

Hay un estudio que recopila datos sobre mujeres embarazadas con enfermedad de Fabry, expuestas o no expuestas a GALAFOLD. Se les recomienda a los proveedores de atención médica que registren a las pacientes u obtengan información adicional comunicándose con el Centro de Coordinación de Embarazos al 1-888-239-0758, por correo electrónico en fabrypregnancy@ubc.com o que visiten www.fabrypregnancyregistry.com.

Datos

Datos en animales

No se observaron efectos adversos en el desarrollo con la administración de migalastat por vía oral a ratas y conejas preñadas durante la organogénesis en dosis de hasta 26 y 54 veces, respectivamente, la dosis recomendada en función del AUC. No se observaron efectos en el desarrollo posnatal después de la administración oral de hasta 500 mg/kg de migalastat dos veces al día a ratas preñadas (16 veces la dosis recomendada en función del AUC) durante la organogénesis y durante la lactancia.

8.2 Lactancia

Resumen de riesgos

No se dispone de datos sobre la presencia de migalastat en la leche materna, los efectos en el bebé lactante o los efectos en la producción de leche. El migalastat está presente en la leche de ratas lactantes (*consulte Datos*). Cuando un fármaco está presente en la leche de animales, es probable que esté presente en la leche materna humana. Los beneficios para la salud y el desarrollo del amamantamiento se deben considerar junto con la necesidad clínica de GALAFOLD por parte de la madre y los efectos adversos posibles de GALAFOLD o de la afección materna subyacente sobre el bebé lactante.

Hay un estudio que recopila datos sobre los efectos de GALAFOLD en la lactancia de mujeres con enfermedad de Fabry y sus neonatos y lactantes de hasta 1 año que estén expuestos a través de la leche materna. Se les recomienda a los proveedores de atención médica que registren a las pacientes u obtengan información adicional comunicándose con el Centro de Coordinación de

Embarazos al 1-888-239-0758, por correo electrónico en fabrypregnancy@ubc.com o que visiten www.fabrypregnancyregistry.com.

Datos

Datos en animales

Las concentraciones de migalastat en la leche de ratas después de la administración oral de hasta 500 mg/kg dos veces al día (aproximadamente 16 veces la dosis humana recomendada en función del AUC) fueron aproximadamente 2,5 veces más altas que los niveles en el plasma materno en ratas a las 4 horas después de la dosis. La concentración de migalastat en plasma de las crías fue aproximadamente 11 veces más baja que las concentraciones plasmáticas maternas 1 hora después de la dosis.

8.3 Mujeres y hombres con potencial reproductivo

Infertilidad

Los efectos de GALAFOLD sobre la fertilidad en seres humanos no han sido estudiados. La infertilidad transitoria y completamente reversible en ratas macho estuvo asociada con el tratamiento con migalastat en una exposición sistémica (AUC) equivalente a la exposición humana con la dosis recomendada. Se observó una reversibilidad completa a las 4 semanas después de la finalización del tratamiento. El migalastat no afectó la fertilidad en ratas hembra [*consulte Toxicología no clínica (13.1)*].

8.4 Uso pediátrico

La seguridad y la efectividad de GALAFOLD no se han establecido en pacientes pediátricos.

8.5 Uso geriátrico

Los ensayos clínicos de GALAFOLD no incluyeron una cantidad suficiente de pacientes de 65 años o más para determinar si responden de forma diferente a los pacientes adultos más jóvenes.

8.6 Insuficiencia renal

El migalastat se excreta esencialmente a través de los riñones. La exposición sistémica fue significativamente mayor en sujetos con insuficiencia renal grave (eGFR de menos de 30 ml/min/1.73 m²).

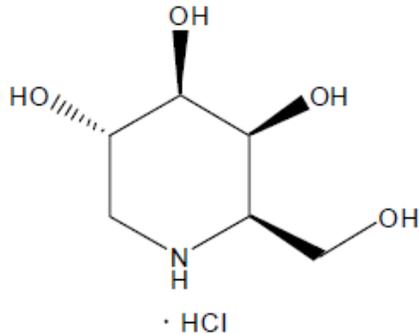
GALAFOLD no ha sido estudiado en pacientes con enfermedad de Fabry que tienen una TFGe de menos de 30 ml/min/1.73 m². No se recomienda el uso de GALAFOLD en pacientes con insuficiencia renal grave o enfermedad renal en etapa terminal que requieren diálisis.

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (TFGe de al menos 30 ml/min/1.73 m² o más) [*Consulte Farmacología clínica (12.3)*].

11 DESCRIPCIÓN

Migalastat, un chaperón farmacológico de la alfa-galactosidasa A (alfa-Gal A), es un iminoazúcar de bajo peso molecular y un análogo de la galactosa terminal de globotriaosilceramida (GL-3).

El migalastat está presente en forma de sal de clorhidrato en GALAFOLD. El nombre químico del clorhidrato de migalastat es (+)-(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-2-(hidroximetil) piperidina-3,4,5-triol clorhidrato. Su fórmula molecular es C₆H₁₃NO₄•HCl, su masa molecular es 199,63 g/mol y su estructura química se ilustra a continuación.



El clorhidrato de migalastat es un polvo blanco a casi blanco sólido cristalino. Es libremente soluble en medios acuosos dentro del rango de pH de 1.2 a 7.5.

GALAFOLD (migalastat) cápsulas para administración oral contiene 123 mg de migalastat (equivalentes a 150 mg de clorhidrato de migalastat) como un polvo de color blanco a color marrón pálido y se suministra en una cápsula de tamaño “2” de gelatina dura opaca, con tapa azul opaca y cuerpo blanco opaco grabado con “A1001” en tinta negra. Los ingredientes inactivos son estearato de magnesio y almidón pregelatinizado. Las cubiertas de las cápsulas consisten en gelatina, azul indigotina (FD&C Blue 2) y dióxido de titanio. La tinta negra se compone de óxido de hierro negro, hidróxido de potasio y laca.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

El migalastat es un chaperón farmacológico que se une de forma reversible al sitio activo de la proteína alfa galactosidasa A (alfa-Gal A) (codificada por el gen de la alfa galactosidasa, *GLA*), que es deficiente en la enfermedad de Fabry. Esta unión estabiliza la alfa-Gal A y permite su circulación desde el retículo endoplasmático hacia el lisosoma, donde ejerce su acción. En el lisosoma, en un pH más bajo y en una concentración más alta de sustratos relevantes, el migalastat se disocia de la alfa-Gal A, lo que permite que esta degrade la globotriaosilceramida (GL-3) y la globotriaosilfingosina (liso-Gb3) de los glucoesfingolípidos₃). Ciertas variantes (mutaciones) del *GLA* que causan la enfermedad de Fabry dan como resultado la producción de formas anormalmente plegadas y menos estables de la proteína alfa-Gal A que, sin embargo, conservan la actividad enzimática. Estas variantes del *GLA*, denominadas variantes susceptibles, producen proteínas alfa-Gal A que pueden ser estabilizadas por el migalastat, que de esa forma restablece su tránsito hacia los lisosomas y su actividad intralisosómica.

Ensayo de susceptibilidad in vitro

En un ensayo in vitro (ensayo HEK-293), se transfectaron estirpes celulares de riñón embrionario humano (HEK-293) con variantes (mutaciones) específicas del gen *GLA* que produjeron proteínas alfa-Gal A mutantes. En las células transfectadas, la susceptibilidad de las variantes del

GLA se evaluó después de una incubación de 5 días con 10 micromoles/l de migalastat. Una variante de *GLA* se categorizó como susceptible si la actividad mutante resultante de alfa-Gal A (medida en los lisados celulares) cumplía dos criterios: 1) si mostraba un aumento relativo de al menos un 20 % en comparación con la actividad de la enzima alfa-Gal A anterior al tratamiento y 2) si mostraba un aumento absoluto de al menos el 3 % de la actividad de la enzima alfa-Gal A de tipo salvaje (normal).

El ensayo in vitro no evaluó el tránsito de las proteínas alfa-Gal A mutantes hacia el lisosoma ni la disociación del migalastat de las proteínas alfa-Gal A dentro del lisosoma. Además, el ensayo in vitro no evaluó si una variante del *GLA* causa enfermedad de Fabry o no.

Las variantes del *GLA* que son susceptibles al tratamiento con GALAFOLD, en función de los datos de ensayos in vitro, se presentan en la Tabla 2. La inclusión de variantes del *GLA* en esta tabla no refleja la interpretación de su importancia clínica en la enfermedad de Fabry. El hecho de si una determinada variante del *GLA* susceptible en un paciente con enfermedad de Fabry es o no causante de la enfermedad debe ser determinado por el médico que receta (en consulta con un profesional de genética clínica, si es necesario) antes del inicio del tratamiento. Se recomienda enfáticamente la consulta con un profesional de genética clínica en los casos en que la variante del *GLA* susceptible sea de importancia clínica incierta (variante de importancia incierta [variant of uncertain significance, VUS]) o pueda ser benigna (no causar enfermedad de Fabry).

Tabla 2: Variantes del *GLA* susceptibles en función del ensayo in vitro

Modificación del ADN (Larga)	Modificación del ADN (Corta)	Modificación de la proteína (Código de 1 letra)	Modificación de la proteína (Código de 3 letras)
c.7C>G	c.C7G	p.(L3V)	p.(Leu3Val)
c.8T>C	c.T8C	p.(L3P)	p.(Leu3Pro)
c.[11G>T; 620A>C]	c.G11T/A620C	p.(R4M/Y207S)	p.(Arg4Met/Tyr207Ser)
c.37G>A	c.G37A	p.(A13T)	p.(Ala13Thr)
c.37G>C	c.G37C	p.(A13P)	p.(Ala13Pro)
c.43G>A	c.G43A	p.(A15T)	p.(Ala15Thr)
c.44C>G	c.C44G	p.(A15G)	p.(Ala15Gly)
c.53T>G	c.T53G	p.(F18C)	p.(Phe18Cys)
c.58G>C	c.G58C	p.(A20P)	p.(Ala20Pro)
c.59C>A	c.C59A	p.(A20D)	p.(Ala20Asp)
c.65T>G	c.T65G	p.(V22G)	p.(Val22Gly)
c.70T>C o c.70T>A	c.T70C o c.T70A	p.(W24R)	p.(Trp24Arg)
c.70T>G	c.T70G	p.(W24G)	p.(Trp24Gly)
c.72G>C o c.72G>T	c.G72C o c.G72T	p.(W24C)	p.(Trp24Cys)
c.95T>C	c.T95C	p.(L32P)	p.(Leu32Pro)
c.97G>T	c.G97T	p.(D33Y)	p.(Asp33Tyr)
c.98A>G	c.A98G	p.(D33G)	p.(Asp33Gly)
c.100A>C	c.A100C	p.(N34H)	p.(Asn34His)

Tabla 2: Variantes de la *GLA* susceptibles en función del ensayo in vitro

Modificación del ADN (Larga)	Modificación del ADN (Corta)	Modificación de la proteína (Código de 1 letra)	Modificación de la proteína (Código de 3 letras)
c.100A>G	c.A100G	p.(N34D)	p.(Asn34Asp)
c.101A>C	c.A101C	p.(N34T)	p.(Asn34Thr)
c.101A>G	c.A101G	p.(N34S)	p.(Asn34Ser)
c.102T>G o c.102T>A	c.T102G o c.T102A	p.(N34K)	p.(Asn34Lys)
c.103G>C o c.103G>A	c.G103C o c.G103A	p.(G35R)	p.(Gly35Arg)
c.104G>A	c.G104A	p.(G35E)	p.(Gly35Glu)
c.104G>T	c.G104T	p.(G35V)	p.(Gly35Val)
c.107T>C	c.T107C	p.(L36S)	p.(Leu36Ser)
c.107T>G	c.T107G	p.(L36W)	p.(Leu36Trp)
c.108G>C o c.108G>T	c.G108C o c.G108T	p.(L36F)	p.(Leu36Phe)
c.109G>A	c.G109A	p.(A37T)	p.(Ala37Thr)
c.110C>T	c.C110T	p.(A37V)	p.(Ala37Val)
c.122C>T	c.C122T	p.(T41I)	p.(Thr41Ile)
c.124A>C o c.124A>T	c.A124C o c.A124T	p.(M42L)	p.(Met42Leu)
c.124A>G	c.A124G	p.(M42V)	p.(Met42Val)
c.125T>A	c.T125A	p.(M42K)	p.(Met42Lys)
c.125T>C	c.T125C	p.(M42T)	p.(Met42Thr)
c.125T>G	c.T125G	p.(M42R)	p.(Met42Arg)
c.126G>A o c.126G>C o c.126G>T	c.G126A o c.G126C o c.G126T	p.(M42I)	p.(Met42Ile)
c.137A>C	c.A137C	p.(H46P)	p.(His46Pro)
c.142G>C	c.G142C	p.(E48Q)	p.(Glu48Gln)
c.152T>A	c.T152A	p.(M51K)	p.(Met51Lys)
c.153G>A o c.153G>T o c.153G>C	c.G153A o c.G153T o c.G153C	p.(M51I)	p.(Met51Ile)
c.[157A>C; 158A>T]	c.A157C/A158T	p.(N53L)	p.(Asn53Leu)
c.157A>G	c.A157G	p.(N53D)	p.(Asn53Asp)
c.160C>T	c.C160T	p.(L54F)	p.(Leu54Phe)
c.161T>C	c.T161C	p.(L54P)	p.(Leu54Pro)
c.164A>G	c.A164G	p.(D55G)	p.(Asp55Gly)
c.164A>T	c.A164T	p.(D55V)	p.(Asp55Val)
c.[164A>T; 170A>T]	c.A164T/A170T	p.(D55V/Q57L)	p.(Asp55Val/Gln57Leu)
c.167G>A	c.G167A	p.(C56Y)	p.(Cys56Tyr)
c.167G>T	c.G167T	p.(C56F)	p.(Cys56Phe)

Tabla 2: Variantes del *GLA* susceptibles en función del ensayo in vitro

Modificación del ADN (Larga)	Modificación del ADN (Corta)	Modificación de la proteína (Código de 1 letra)	Modificación de la proteína (Código de 3 letras)
c.170A>T	c.A170T	p.(Q57L)	p.(Gln57Leu)
c.175G>A	c.G175A	p.(E59K)	p.(Glu59Lys)
c.178C>A	c.C178A	p.(P60T)	p.(Pro60Thr)
c.178C>T	c.C178T	p.(P60S)	p.(Pro60Ser)
c.179C>T	c.C179T	p.(P60L)	p.(Pro60Leu)
c.196G>A	c.G196A	p.(E66K)	p.(Glu66Lys)
c.197A>G	c.A197G	p.(E66G)	p.(Glu66Gly)
c.207C>A o c.207C>G	c.C207A o c.C207G	p.(F69L)	p.(Phe69Leu)
c.214A>G	c.A214G	p.(M72V)	p.(Met72Val)
c.216G>A o c.216G>T o c.216G>C	c.G216A o c.G216T o c.G216C	p.(M72I)	p.(Met72Ile)
c.218C>T	c.C218T	p.(A73V)	p.(Ala73Val)
c.227T>C	c.T227C	p.(M76T)	p.(Met76Thr)
c.239G>A	c.G239A	p.(G80D)	p.(Gly80Asp)
c.239G>T	c.G239T	p.(G80V)	p.(Gly80Val)
c.247G>A	c.G247A	p.(D83N)	p.(Asp83Asn)
c.253G>A	c.G253A	p.(G85S)	p.(Gly85Ser)
c.[253G>A; 254G>A]	c.G253A/G254A	p.(G85N)	p.(Gly85Asn)
c.[253G>A; 254G>T; 255T>G]	c.G253A/G254T/T255G	p.(G85M)	p.(Gly85Met)
c.254G>A	c.G254A	p.(G85D)	p.(Gly85Asp)
c.261G>C o c.261G>T	c.G261C o c.G261T	p.(E87D)	p.(Glu87Asp)
c.265C>T	c.C265T	p.(L89F)	p.(Leu89Phe)
c.272T>C	c.T272C	p.(I91T)	p.(Ile91Thr)
c.288G>A o c.288G>T o c.288G>C	c.G288A o c.G288T o c.G288C	p.(M96I)	p.(Met96Ile)
c.289G>C	c.G289C	p.(A97P)	p.(Ala97Pro)
c.290C>T	c.C290T	p.(A97V)	p.(Ala97Val)
c.305C>T	c.C305T	p.(S102L)	p.(Ser102Leu)
c.311G>T	c.G311T	p.(G104V)	p.(Gly104Val)
c.316C>T	c.C316T	p.(L106F)	p.(Leu106Phe)
c.320A>G	c.A320G	p.(Q107R)	p.(Gln107Arg)
c.322G>A	c.G322A	p.(A108T)	p.(Ala108Thr)
c.326A>G	c.A326G	p.(D109G)	p.(Asp109Gly)
c.334C>G	c.C334G	p.(R112G)	p.(Arg112Gly)

Tabla 2: Variantes de la *GLA* susceptibles en función del ensayo in vitro

Modificación del ADN (Larga)	Modificación del ADN (Corta)	Modificación de la proteína (Código de 1 letra)	Modificación de la proteína (Código de 3 letras)
c.335G>A	c.G335A	p.(R112H)	p.(Arg112His)
c.337T>A	c.T337A	p.(F113I)	p.(Phe113Ile)
c.337T>C o c.339T>A o c.339T>G	c.T337C o c.T339A o c.T339G	p.(F113L)	p.(Phe113Leu)
c.352C>T	c.C352T	p.(R118C)	p.(Arg118Cys)
c.361G>A	c.G361A	p.(A121T)	p.(Ala121Thr)
c.368A>G	c.A368G	p.(Y123C)	p.(Tyr123Cys)
c.373C>T	c.C373T	p.(H125Y)	p.(His125Tyr)
c.374A>T	c.A374T	p.(H125L)	p.(His125Leu)
c.376A>G	c.A376G	p.(S126G)	p.(Ser126Gly)
c.383G>A	c.G383A	p.(G128E)	p.(Gly128Glu)
c.399T>G	c.T399G	p.(I133M)	p.(Ile133Met)
c.404C>T	c.C404T	p.(A135V)	p.(Ala135Val)
c.408T>A o c.408T>G	c.T408A o c.T408G	p.(D136E)	p.(Asp136Glu)
c.416A>G	c.A416G	p.(N139S)	p.(Asn139Ser)
c.419A>C	c.A419C	p.(K140T)	p.(Lys140Thr)
c.427G>A	c.G427A	p.(A143T)	p.(Ala143Thr)
c.431G>A	c.G431A	p.(G144D)	p.(Gly144Asp)
c.431G>T	c.G431T	p.(G144V)	p.(Gly144Val)
c.434T>C	c.T434C	p.(F145S)	p.(Phe145Ser)
c.436C>T	c.C436T	p.(P146S)	p.(Pro146Ser)
c.437C>G	c.C437G	p.(P146R)	p.(Pro146Arg)
c.454T>C	c.T454C	p.(Y152H)	p.(Tyr152His)
c.454T>G	c.T454G	p.(Y152D)	p.(Tyr152Asp)
c.455A>G	c.A455G	p.(Y152C)	p.(Tyr152Cys)
c.466G>A	c.G466A	p.(A156T)	p.(Ala156Thr)
c.466G>T	c.G466T	p.(A156S)	p.(Ala156Ser)
c.467C>T	c.C467T	p.(A156V)	p.(Ala156Val)
c.471G>C o c.471G>T	c.G471C o c.G471T	p.(Q157H)	p.(Gln157His)
c.484T>G	c.T484G	p.(S162G)	p.(Trp162Gly)
c.493G>C	c.G493C	p.(D165H)	p.(Asp165His)
c.494A>G	c.A494G	p.(D165G)	p.(Asp165Gly)
c.496_497delinsTC	c.496_497delinsTC	p.(L166S)	p.(Leu166Ser)
c.496C>G	c.C496G	p.(L166V)	p.(Leu166Val)

Tabla 2: Variantes de la *GLA* susceptibles en función del ensayo in vitro

Modificación del ADN (Larga)	Modificación del ADN (Corta)	Modificación de la proteína (Código de 1 letra)	Modificación de la proteína (Código de 3 letras)
c.[496C>G; 497T>G]	c.C496G/T497G	p.(L166G)	p.(Leu166Gly)
c.499C>G	c.C499G	p.(L167V)	p.(Leu167Val)
c.506T>C	c.T506C	p.(F169S)	p.(Phe169Ser)
c.511G>A	c.G511A	p.(G171S)	p.(Gly171Ser)
c.520T>C	c.T520C	p.(C174R)	p.(Cys174Arg)
c.520T>G	c.T520G	p.(C174G)	p.(Cys174Gly)
c.525C>G o c.525C>A	c.C525G o c.C525A	p.(D175E)	p.(Asp175Glu)
c.539T>G	c.T539G	p.(L180W)	p.(Leu180Trp)
c.540G>C o c.540G>T	c.G540C o c.G540T	p.(L180F)	p.(Leu180Phe)
c.548G>A	c.G548A	p.(G183D)	p.(Gly183Asp)
c.548G>C	c.G548C	p.(G183A)	p.(Gly183Ala)
c.550T>A	c.T550A	p.(Y184N)	p.(Tyr184Asn)
c.551A>C	c.A551C	p.(Y184S)	p.(Tyr184Ser)
c.551A>G	c.A551G	p.(Y184C)	p.(Tyr184Cys)
c.553A>G	c.A553G	p.(K185E)	p.(Lys185Glu)
c.559_564dup	c.559_564dup	p.(M187_S188dup)	p.(Met187_Ser188dup)
c.559A>G	c.A559G	p.(M187V)	p.(Met187Val)
c.560T>C	c.T560C	p.(M187T)	p.(Met187Thr)
c.561G>T o c.561G>A o c.561G>C	c.G561T o c.G561A o c.G561C	p.(M187I)	p.(Met187Ile)
c.567G>C o c.567G>T	c.G567C o c.G567T	p.(L189F)	p.(Leu189Phe)
c.572T>A	c.T572A	p.(L191Q)	p.(Leu191Gln)
c.581C>T	c.C581T	p.(T194I)	p.(Thr194Ile)
c.584G>T	c.G584T	p.(G195V)	p.(Gly195Val)
c.586A>G	c.A586G	p.(R196G)	p.(Arg196Gly)
c.593T>C	c.T593C	p.(I198T)	p.(Ile198Thr)
c.595G>A	c.G595A	p.(V199M)	p.(Val199Met)
c.596T>C	c.T596C	p.(V199A)	p.(Val199Ala)
c.596T>G	c.T596G	p.(V199G)	p.(Val199Gly)
c.599A>G	c.A599G	p.(Y200C)	p.(Tyr200Cys)
c.602C>A	c.C602A	p.(S201Y)	p.(Ser201Tyr)
c.602C>T	c.C602T	p.(S201F)	p.(Ser201Phe)
c.608A>T	c.A608T	p.(E203V)	p.(Glu203Val)
c.609G>C o c.609G>T	c.G609C o c.G609T	p.(E203D)	p.(Glu203Asp)

Tabla 2: Variantes de la *GLA* susceptibles en función del ensayo in vitro

Modificación del ADN (Larga)	Modificación del ADN (Corta)	Modificación de la proteína (Código de 1 letra)	Modificación de la proteína (Código de 3 letras)
c.611G>T	c.G611T	p.(S204L)	p.(Trp204Leu)
c.613C>A	c.C613A	p.(P205T)	p.(Pro205Thr)
c.613C>T	c.C613T	p.(P205S)	p.(Pro205Ser)
c.614C>T	c.C614T	p.(P205L)	p.(Pro205Leu)
c.619T>C	c.T619C	p.(Y207H)	p.(Tyr207His)
c.620A>C	c.A620C	p.(Y207S)	p.(Tyr207Ser)
c.623T>G	c.T623G	p.(M208R)	p.(Met208Arg)
c.628C>T	c.C628T	p.(P210S)	p.(Pro210Ser)
c.629C>T	c.C629T	p.(P210L)	p.(Pro210Leu)
c.638A>G	c.A638G	p.(K213R)	p.(Lys213Arg)
c.638A>T	c.A638T	p.(K213M)	p.(Lys213Met)
c.640C>T	c.C640T	p.(P214S)	p.(Pro214Ser)
c.641C>T	c.C641T	p.(P214L)	p.(Pro214Leu)
c.643A>G	c.A643G	p.(N215D)	p.(Asn215Asp)
c.644A>G	c.A644G	p.(N215S)	p.(Asn215Ser)
c.[644A>G; 937G>T*]	c.A644G/G937T*	p.(N215S/D313Y*)	p.(Asn215Ser/Asp313Tyr*)
c.644A>T	c.A644T	p.(N215I)	p.(Asn215Ile)
c.646T>G	c.T646G	p.(Y216D)	p.(Tyr216Asp)
c.647A>G	c.A647G	p.(Y216C)	p.(Tyr216Cys)
c.655A>C	c.A655C	p.(I219L)	p.(Ile219Leu)
c.656T>A	c.T656A	p.(I219N)	p.(Ile219Asn)
c.656T>C	c.T656C	p.(I219T)	p.(Ile219Thr)
c.659G>A	c.G659A	p.(R220Q)	p.(Arg220Gln)
c.659G>C	c.G659C	p.(R220P)	p.(Arg220Pro)
c.662A>C	c.A662C	p.(Q221P)	p.(Gln221Pro)
c.671A>C	c.A671C	p.(N224T)	p.(Asn224Thr)
c.671A>G	c.A671G	p.(N224S)	p.(Asn224Ser)
c.673C>G	c.C673G	p.(H225D)	p.(His225Asp)
c.682A>C	c.A682C	p.(N228H)	p.(Asn228His)
c.683A>G	c.A683G	p.(N228S)	p.(Asn228Ser)
c.687T>A o c.687T>G	c.T687A o c.T687G	p.(F229L)	p.(Phe229Leu)
c.695T>C	c.T695C	p.(I232T)	p.(Ile232Thr)
c.712A>G	c.A712G	p.(S238G)	p.(Ser238Gly)
c.713G>A	c.G713A	p.(S238N)	p.(Ser238Asn)

Tabla 2: Variantes de la *GLA* susceptibles en función del ensayo in vitro

Modificación del ADN (Larga)	Modificación del ADN (Corta)	Modificación de la proteína (Código de 1 letra)	Modificación de la proteína (Código de 3 letras)
c.716T>C	c.T716C	p.(I239T)	p.(Ile239Thr)
c.717A>G	c.A717G	p.(I239M)	p.(Ile239Met)
c.720G>C o c.720G>T	c.G720C o c.G720T	p.(K240N)	p.(Lys240Asn)
c.724A>G	c.A724G	p.(I242V)	p.(Ile242Val)
c.724A>T	c.A724T	p.(I242F)	p.(Ile242Phe)
c.725T>A	c.T725A	p.(I242N)	p.(Ile242Asn)
c.725T>C	c.T725C	p.(I242T)	p.(Ile242Thr)
c.728T>G	c.T728G	p.(L243W)	p.(Leu243Trp)
c.729G>C o c.729G>T	c.G729C o c.G729T	p.(L243F)	p.(Leu243Phe)
c.730G>A	c.G730A	p.(D244N)	p.(Asp244Asn)
c.730G>C	c.G730C	p.(D244H)	p.(Asp244His)
c.733T>G	c.T733G	p.(S245G)	p.(Trp245Gly)
c.740C>G	c.C740G	p.(S247C)	p.(Ser247Cys)
c.747C>G o c.747C>A	c.C747G o c.C747A	p.(N249K)	p.(Asn249Lys)
c.749A>C	c.A749C	p.(Q250P)	p.(Gln250Pro)
c.749A>G	c.A749G	p.(Q250R)	p.(Gln250Arg)
c.750G>C	c.G750C	p.(Q250H)	p.(Gln250His)
c.758T>C	c.T758C	p.(I253T)	p.(Ile253Thr)
c.758T>G	c.T758G	p.(I253S)	p.(Ile253Ser)
c.760-762delGTT o c.761-763del	c.760_762delGTT o c.761_763del	p.(V254del)	p.(Val254del)
c.769G>C	c.G769C	p.(A257P)	p.(Ala257Pro)
c.770C>G	c.C770G	p.(A257G)	p.(Ala257Gly)
c.770C>T	c.C770T	p.(A257V)	p.(Ala257Val)
c.772G>C o c.772G>A	c.G772C o c.G772A	p.(G258R)	p.(Gly258Arg)
c.773G>T	c.G773T	p.(G258V)	p.(Gly258Val)
c.776C>A	c.C776A	p.(P259Q)	p.(Pro259Gln)
c.776C>G	c.C776G	p.(P259R)	p.(Pro259Arg)
c.776C>T	c.C776T	p.(P259L)	p.(Pro259Leu)
c.779G>A	c.G779A	p.(G260E)	p.(Gly260Glu)
c.779G>C	c.G779C	p.(G260A)	p.(Gly260Ala)
c.781G>A	c.G781A	p.(G261S)	p.(Gly261Ser)
c.781G>C	c.G781C	p.(G261R)	p.(Gly261Arg)
c.781G>T	c.G781T	p.(G261C)	p.(Gly261Cys)

Tabla 2: Variantes de la *GLA* susceptibles en función del ensayo in vitro

Modificación del ADN (Larga)	Modificación del ADN (Corta)	Modificación de la proteína (Código de 1 letra)	Modificación de la proteína (Código de 3 letras)
c.788A>G	c.A788G	p.(N263S)	p.(Asn263Ser)
c.790G>T	c.G790T	p.(D264Y)	p.(Asp264Tyr)
c.794C>T	c.C794T	p.(P265L)	p.(Pro265Leu)
c.800T>C	c.T800C	p.(M267T)	p.(Met267Thr)
c.805G>A	c.G805A	p.(V269M)	p.(Val269Met)
c.806T>C	c.T806C	p.(V269A)	p.(Val269Ala)
c.809T>C	c.T809C	p.(I270T)	p.(Ile270Thr)
c.810T>G	c.T810G	p.(I270M)	p.(Ile270Met)
c.811G>A	c.G811A	p.(G271S)	p.(Gly271Ser)
c.[811G>A; 937G>T*]	c.G811A/G937T*	p.(G271S/D313Y*)	p.(Gly271Ser/Asp313Tyr*)
c.812G>A	c.G812A	p.(G271D)	p.(Gly271Asp)
c.823C>G	c.C823G	p.(L275V)	p.(Leu275Val)
c.827G>A	c.G827A	p.(S276N)	p.(Ser276Asn)
c.829T>G	c.T829G	p.(S277G)	p.(Trp277Gly)
c.831G>T o c.831G>C	c.G831T o c.G831C	p.(S277C)	p.(Trp277Cys)
c.832A>T	c.A832T	p.(N278Y)	p.(Asn278Tyr)
c.835C>G	c.C835G	p.(Q279E)	p.(Gln279Glu)
c.838C>A	c.C838A	p.(Q280K)	p.(Gln280Lys)
c.840A>T o c.840A>C	c.A840T o c.A840C	p.(Q280H)	p.(Gln280His)
c.844A>G	c.A844G	p.(T282A)	p.(Thr282Ala)
c.845C>T	c.C845T	p.(T282I)	p.(Thr282Ile)
c.850A>G	c.A850G	p.(M284V)	p.(Met284Val)
c.851T>C	c.T851C	p.(M284T)	p.(Met284Thr)
c.860G>T	c.G860T	p.(S287L)	p.(Trp287Leu)
c.862G>C	c.G862C	p.(A288P)	p.(Ala288Pro)
c.866T>G	c.T866G	p.(I289S)	p.(Ile289Ser)
c.868A>C o c.868A>T	c.A868C o c.A868T	p.(M290L)	p.(Met290Leu)
c.869T>C	c.T869C	p.(M290T)	p.(Met290Thr)
c.870G>A o c.870G>C o c.870G>T	c.G870A o c.G870C o c.G870T	p.(M290I)	p.(Met290Ile)
c.871G>A	c.G871A	p.(A291T)	p.(Ala291Thr)
c.877C>A	c.C877A	p.(P293T)	p.(Pro293Thr)
c.881T>C	c.T881C	p.(L294S)	p.(Leu294Ser)
c.884T>G	c.T884G	p.(F295C)	p.(Phe295Cys)

Tabla 2: Variantes del *GLA* susceptibles en función del ensayo in vitro

Modificación del ADN (Larga)	Modificación del ADN (Corta)	Modificación de la proteína (Código de 1 letra)	Modificación de la proteína (Código de 3 letras)
c.886A>G	c.A886G	p.(M296V)	p.(Met296Val)
c.886A>T o c.886A>C	c.A886T o c.A886C	p.(M296L)	p.(Met296Leu)
c.887T>C	c.T887C	p.(M296T)	p.(Met296Thr)
c.888G>A o c.888G>T o c.888G>C	c.G888A o c.G888T o c.G888C	p.(M296I)	p.(Met296Ile)
c.893A>G	c.A893G	p.(N298S)	p.(Asn298Ser)
c.897C>G o c.897C>A	c.C897G o c.C897A	p.(D299E)	p.(Asp299Glu)
c.898C>T	c.C898T	p.(L300F)	p.(Leu300Phe)
c.899T>C	c.T899C	p.(L300P)	p.(Leu300Pro)
c.901C>G	c.C901G	p.(R301G)	p.(Arg301Gly)
c.902G>A	c.G902A	p.(R301Q)	p.(Arg301Gln)
c.902G>C	c.G902C	p.(R301P)	p.(Arg301Pro)
c.902G>T	c.G902T	p.(R301L)	p.(Arg301Leu)
c.907A>T	c.A907T	p.(I303F)	p.(Ile303Phe)
c.908T>A	c.T908A	p.(I303N)	p.(Ile303Asn)
c.911G>A	c.G911A	p.(S304N)	p.(Ser304Asn)
c.911G>C	c.G911C	p.(S304T)	p.(Ser304Thr)
c.919G>A	c.G919A	p.(A307T)	p.(Ala307Thr)
c.922A>G	c.A922G	p.(K308E)	p.(Lys308Glu)
c.924A>T o c.924A>C	c.A924T o c.A924C	p.(K308N)	p.(Lys308Asn)
c.925G>C	c.G925C	p.(A309P)	p.(Ala309Pro)
c.926C>T	c.C926T	p.(A309V)	p.(Ala309Val)
c.928C>T	c.C928T	p.(L310F)	p.(Leu310Phe)
c.931C>G	c.C931G	p.(L311V)	p.(Leu311Val)
c.935A>G	c.A935G	p.(Q312R)	p.(Gln312Arg)
c.936G>T o c.936G>C	c.G936T o c.G936C	p.(Q312H)	p.(Gln312His)
c.937G>T*	c.G937T*	p.(D313Y*)	p.(Asp313Tyr*)
c.[937G>T*; 1232G>A]	c.G937T*/G1232A	p.(D313Y*/G411D)	p.(Asp313Tyr*/Gly411Asp)
c.938A>G	c.A938G	p.(D313G)	p.(Asp313Gly)
c.946G>A	c.G946A	p.(V316I)	p.(Val316Ile)
c.947T>G	c.T947G	p.(V316G)	p.(Val316Gly)
c.950T>C	c.T950C	p.(I317T)	p.(Ile317Thr)
c.955A>T	c.A955T	p.(I319F)	p.(Ile319Phe)
c.956T>C	c.T956C	p.(I319T)	p.(Ile319Thr)

Tabla 2: Variantes del *GLA* susceptibles en función del ensayo in vitro

Modificación del ADN (Larga)	Modificación del ADN (Corta)	Modificación de la proteína (Código de 1 letra)	Modificación de la proteína (Código de 3 letras)
c.958A>C	c.A958C	p.(N320H)	p.(Asn320His)
c.959A>T	c.A959T	p.(N320I)	p.(Asn320Ile)
c.962A>G	c.A962G	p.(Q321R)	p.(Gln321Arg)
c.962A>T	c.A962T	p.(Q321L)	p.(Gln321Leu)
c.963G>C o c.963G>T	c.G963C o c.G963T	p.(Q321H)	p.(Gln321His)
c.964G>A	c.G964A	p.(D322N)	p.(Asp322Asn)
c.964G>C	c.G964C	p.(D322H)	p.(Asp322His)
c.966C>A o c.966C>G	c.C966A o c.C966G	p.(D322E)	p.(Asp322Glu)
c.967C>A	c.C967A	p.(P323T)	p.(Pro323Thr)
c.968C>G	c.C968G	p.(P323R)	p.(Pro323Arg)
c.973G>A	c.G973A	p.(G325S)	p.(Gly325Ser)
c.973G>C	c.G973C	p.(G325R)	p.(Gly325Arg)
c.978G>C o c.978G>T	c.G978C o c.G978T	p.(K326N)	p.(Lys326Asn)
c.979C>G	c.C979G	p.(Q327E)	p.(Gln327Glu)
c.980A>T	c.A980T	p.(Q327L)	p.(Gln327Leu)
c.983G>C	c.G983C	p.(G328A)	p.(Gly328Ala)
c.989A>G	c.A989G	p.(Q330R)	p.(Gln330Arg)
c.1001G>A	c.G1001A	p.(G334E)	p.(Gly334Glu)
c.1010T>C	c.T1010C	p.(F337S)	p.(Phe337Ser)
c.1012G>A	c.G1012A	p.(E338K)	p.(Glu338Lys)
c.1013A>T	c.A1013T	p.(E338V)	p.(Glu338Val)
c.1016T>A	c.T1016A	p.(V339E)	p.(Val339Glu)
c.1027C>A	c.C1027A	p.(P343T)	p.(Pro343Thr)
c.1028C>T	c.C1028T	p.(P343L)	p.(Pro343Leu)
c.1033T>C	c.T1033C	p.(S345P)	p.(Ser345Pro)
c.1046G>C	c.G1046C	p.(S349S)	p.(Trp349Ser)
c.1055C>G	c.C1055G	p.(A352G)	p.(Ala352Gly)
c.1055C>T	c.C1055T	p.(A352V)	p.(Ala352Val)
c.1061T>A	c.T1061A	p.(I354K)	p.(Ile354Lys)
c.1066C>G	c.C1066G	p.(R356G)	p.(Arg356Gly)
c.1066C>T	c.C1066T	p.(R356W)	p.(Arg356Trp)
c.1067G>A	c.G1067A	p.(R356Q)	p.(Arg356Gln)
c.1067G>C	c.G1067C	p.(R356P)	p.(Arg356Pro)
c.1072G>C	c.G1072C	p.(E358Q)	p.(Glu358Gln)

Tabla 2: Variantes de la *GLA* susceptibles en función del ensayo in vitro

Modificación del ADN (Larga)	Modificación del ADN (Corta)	Modificación de la proteína (Código de 1 letra)	Modificación de la proteína (Código de 3 letras)
c.1073A>C	c.A1073C	p.(E358A)	p.(Glu358Ala)
c.1073A>G	c.A1073G	p.(E358G)	p.(Glu358Gly)
c.1074G>T o c.1074G>C	c.G1074T o c.G1074C	p.(E358D)	p.(Glu358Asp)
c.1076T>C	c.T1076C	p.(I359T)	p.(Ile359Thr)
c.1078G>A	c.G1078A	p.(G360S)	p.(Gly360Ser)
c.1078G>T	c.G1078T	p.(G360C)	p.(Gly360Cys)
c.1079G>A	c.G1079A	p.(G360D)	p.(Gly360Asp)
c.1082G>A	c.G1082A	p.(G361E)	p.(Gly361Glu)
c.1082G>C	c.G1082C	p.(G361A)	p.(Gly361Ala)
c.1084C>A	c.C1084A	p.(P362T)	p.(Pro362Thr)
c.1085C>T	c.C1085T	p.(P362L)	p.(Pro362Leu)
c.1087C>T	c.C1087T	p.(R363C)	p.(Arg363Cys)
c.1088G>A	c.G1088A	p.(R363H)	p.(Arg363His)
c.1102G>A	c.G1102A	p.(A368T)	p.(Ala368Thr)
c.1117G>A	c.G1117A	p.(G373S)	p.(Gly373Ser)
c.1124G>A	c.G1124A	p.(G375E)	p.(Gly375Glu)
c.1139C>T	c.C1139T	p.(P380L)	p.(Pro380Leu)
c.1153A>G	c.A1153G	p.(T385A)	p.(Tyr385Ala)
c.1168G>A	c.G1168A	p.(V390M)	p.(Val390Met)
c.1172A>C	c.A1172C	p.(K391T)	p.(Lys391Thr)
c.1184G>A	c.G1184A	p.(G395E)	p.(Gly395Glu)
c.1184G>C	c.G1184C	p.(G395A)	p.(Gly395Ala)
c.1192G>A	c.G1192A	p.(E398K)	p.(Glu398Lys)
c.1202_1203insGACTTC	c.1202_1203insGACTTC	p.(T400_S401dup)	p.(Thr400_Ser401dup)
c.1208T>C	c.T1208C	p.(L403S)	p.(Leu403Ser)
c.1225C>A	c.C1225A	p.(P409T)	p.(Pro409Thr)
c.1225C>G	c.C1225G	p.(P409A)	p.(Pro409Ala)
c.1225C>T	c.C1225T	p.(P409S)	p.(Pro409Ser)
c.1228A>G	c.A1228G	p.(T410A)	p.(Thr410Ala)
c.1229C>T	c.C1229T	p.(T410I)	p.(Thr410Ile)
c.1232G>A	c.G1232A	p.(G411D)	p.(Gly411Asp)
c.1234A>C	c.A1234C	p.(T412P)	p.(Thr412Pro)
c.1235C>A	c.C1235A	p.(T412N)	p.(Thr412Asn)

Tabla 2: Variantes del *GLA* susceptibles en función del ensayo in vitro

Modificación del ADN (Larga)	Modificación del ADN (Corta)	Modificación de la proteína (Código de 1 letra)	Modificación de la proteína (Código de 3 letras)
c.1235C>T	c.C1235T	p.(T412I)	p.(Thr412Ile)
c.1253A>G	c.A1253G	p.(E418G)	p.(Glu418Gly)
c.1261A>G	c.A1261G	p.(M421V)	p.(Met421Val)

* En función de los datos publicados disponibles, la variante del *GLA* c.937G>T (p.(D313Y)) se considera benigna (no causante de enfermedad de Fabry). Se recomienda enfáticamente la consulta con un profesional de la genética clínica en pacientes con enfermedad de Fabry que presenten esta variante del *GLA*, ya que podrían indicarse evaluaciones adicionales.

Si una variante del *GLA* no figura en la Tabla 2, es no susceptible (si se evaluó) o no se evaluó para determinar su susceptibilidad in vitro. Para obtener más información, comuníquese con Información médica de Amicus en 1-877-4AMICUS o medinfousa@amicusrx.com.

12.2 Farmacodinámica

En el estudio 1, 31 de 50 pacientes con variantes del *GLA* susceptibles (18 que recibían GALAFOLD, 13 que recibían placebo) tuvieron evaluaciones de liso-GB₃ disponibles después de 6 meses de tratamiento. La mediana del cambio desde el inicio hasta el mes 6 en liso-GB₃ (nmol/l) en plasma fue de -2.37 (rango -69.7, 1.8) en pacientes que recibían GALAFOLD y 0.53 (rango -21.5, 16.3) en pacientes que recibían placebo. En la fase de tratamiento abierto del estudio 1, los 13 pacientes que inicialmente habían recibido placebo durante 6 meses y cambiaron a GALAFOLD por otros 6 meses tuvieron una mediana del cambio en los niveles de liso-GB₃ (nmol/l) de -2.72 (rango -61.1, -0.3). Los 18 pacientes que fueron tratados con GALAFOLD durante 6 meses y luego continuaron con GALAFOLD en la fase de tratamiento abierto del estudio 1 durante 6 meses adicionales no tuvieron cambios adicionales en el liso-GB₃ en plasma.

En el estudio 2, 46 de 56 pacientes con variantes del *GLA* susceptibles (31 que recibían GALAFOLD, 15 que recibían terapia de reemplazo enzimático [ERT]) tuvieron evaluaciones de liso-GB₃ disponibles después de 18 meses de tratamiento. La mediana del cambio desde el inicio hasta el mes 18 en el liso-GB₃ (nmol/l) en plasma fue de 0.53 (rango -2.27, 28.3) en pacientes que recibían GALAFOLD y -0.03 (rango -11.9, 2.57) en pacientes que recibían placebo.

Electrofisiología cardíaca

En una dosis aproximadamente 8 veces mayor que la dosis recomendada, GALAFOLD no prolongó el intervalo QT en ninguna forma clínicamente relevante.

12.3 Farmacocinética

Absorción

Después de una dosis oral única de GALAFOLD de 123 mg, la biodisponibilidad absoluta (AUC) del migalastat fue de aproximadamente 75 % y el tiempo hasta la concentración plasmática máxima ($t_{m\acute{a}x}$) fue de aproximadamente 3 horas. La exposición al migalastat en plasma (AUC_{0-∞} y C_{máx}) demostraron aumentos proporcionales a la dosis con dosis orales de

75 mg a 1250 mg (dosis de 0.5 a 8.3 veces la dosis recomendada aprobada). El migalastat no se acumula después de la administración de 123 mg de GALAFOLD cada dos días.

Efecto de los alimentos: la administración de GALAFOLD una hora antes de una comida con alto contenido graso (850 calorías; 56 % de grasa) o liviana (507 calorías; el 30 % de grasa) o una hora después de una comida liviana, redujo la media del $AUC_{0-\infty}$ de migalastat en entre el 37 % y el 42 % y la $C_{\text{máx}}$ entre el 15 % y el 39 % en comparación con el estado de ayuno [consulte *Dosificación y administración (2.2)*].

Distribución

El volumen de distribución aparente (V_z/F) de migalastat en pacientes con enfermedad de Fabry fue de aproximadamente 89 l (rango: 77 a 133 l) en estado estable. No hubo unión a proteínas plasmáticas detectable después de la administración de [^{14}C]-migalastat en el rango de concentración de entre 1 y 100 microM.

Eliminación

Metabolismo: sobre la base de datos in vivo, el migalastat es un sustrato de la uridina difosfato glucuronosiltransferasa (UDPGT), una vía de eliminación menor.

Excreción: En un estudio de equilibrio de masas en sujetos sanos de sexo masculino, después de la administración oral de 123 mg de [^{14}C]-migalastat, aproximadamente el 77 % del total de la dosis radiomarcada se recuperó en la orina y el 20 % del total de la dosis radiomarcada se recuperó en las heces, con una recuperación total general del 98 % dentro de las 96 horas posteriores a la dosis. En la orina, el migalastat sin modificaciones representó el 80 % de la radiactividad, lo cual equivale al 62 % de la dosis administrada. En las heces, el migalastat sin cambios fue el único componente relacionado con el fármaco. En el plasma, el migalastat sin cambios representó aproximadamente el 77 % de la radioactividad en plasma y tres metabolitos O-glucurónidos deshidrogenados conjugados, M1 a M3, representaron en conjunto aproximadamente el 13 % de la radioactividad en plasma, ninguno de los cuales representó más del 6 % de la dosis radiomarcada. Aproximadamente el 9 % de la radioactividad total en plasma fue no asignada.

Después de una dosis oral única de 123 mg de GALAFOLD, el migalastat se depuró del plasma con una semivida media ($t_{1/2}$) de aproximadamente 4 horas y depuración aparente de 12.5 l/h.

Poblaciones específicas

Pacientes de sexo femenino y masculino: Las características farmacocinéticas del migalastat no fueron significativamente diferentes entre sujetos de sexo masculino y femenino sanos o pacientes con enfermedad de Fabry.

Grupos étnicos o raciales: los datos clínicos indican que no hay diferencias étnicas en las poblaciones de pacientes estudiados con migalastat.

Pacientes con insuficiencia renal: En un estudio de dosis única en sujetos con diversos grados de deterioro de la función renal, la exposición a migalastat (AUC) aumentó 1.2, 1.8 y 4.3 veces en sujetos con deterioro leve (eGFR 60 a 90 ml/min/1.73 m²), moderada (eGFR 30 a 59 ml/min/1.73 m²) e insuficiencia renal grave (eGFR menor de 30 ml/min/1.73 m²), respectivamente, mientras que la $C_{\text{máx}}$ permaneció sin cambios en relación con la gravedad de la insuficiencia renal [consulte *Uso en poblaciones específicas (8.6)*].

Estudios de interacción farmacológica

Estudios in vitro

El migalastat no es un inhibidor o inductor conocido de las enzimas del citocromo P450 (CYP450), ni es un inhibidor de los transportadores de eflujo humano BCRP, MDR1, glucoproteína P (P-gp) o BSEP, ni de los transportadores de captación humanos OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1, MATE2-K. El migalastat no es un sustrato de P-gp, BCRP, MDR1 o MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3, u OCT2. El migalastat mostró una baja afinidad por SGLT1, ya sea como sustrato o como inhibidor, y no mostró actividad para SGLT2.

Estudios clínicos: Efectos de otros fármacos sobre Migalastat

La administración conjunta de 190 mg de cafeína redujo la media del $AUC_{0-\infty}$ de migalastat en un 55 % y la $C_{m\acute{a}x}$ en un 60 % en comparación con la administración conjunta sin cafeína. La $t_{m\acute{a}x}$ de migalastat no se vio afectada por la administración conjunta de cafeína. No se observaron cambios farmacocinéticos clínicamente significativos de migalastat cuando se administró conjuntamente con sacarosa, aspartamo o acesulfamo potásico [*consulte Dosificación y administración (2.2), Interacciones farmacológicas (7.1)*].

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

Carcinogénesis

El potencial carcinogénico del migalastat se evaluó en un estudio de 2 años en ratas y un estudio de 26 semanas en ratones Tg.rasH2. En el estudio de ratas de 2 años, el migalastat no fue tumorigénico en dosis orales de hasta 600 mg/kg dos veces al día (24 veces la dosis recomendada en función del AUC). En el estudio de 26 semanas en ratones Tg.rasH2, el migalastat no fue tumorigénico en dosis orales de hasta 1000 mg/kg/día en machos y 500 mg/kg/día en hembras.

Mutagénesis

El migalastat fue negativo en el análisis de mutagenicidad bacteriana (Ames), el ensayo in vitro de mutación celular en células de linfoma de ratón L5178Y TK^{+/+} y el ensayo in vivo de micronúcleo en ratas.

Deterioro de la fertilidad

La administración oral de hasta 12.5 mg/kg dos veces al día de migalastat en ratas (equivalente al AUC humana a la dosis recomendada) produjo una disminución significativa en la fertilidad masculina. Este efecto se revirtió completamente después de cuatro semanas de recuperación. La fertilidad femenina no se vio afectada.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

El estudio AT1001-011 (denominado estudio 1; NCT00925301) incluyó una fase de 6 meses de duración, aleatorizada, doble ciego, controlada con placebo seguida de una fase de 6 meses de tratamiento abierto y una fase de extensión abierta de 12 meses. Los pacientes recibieron la dosis recomendada de 123 mg de GALAFOLD por vía oral cada dos días, tomada sin consumir

alimentos 2 horas antes y 2 horas después de cada dosis para proporcionar un mínimo de 4 horas de ayuno [consulte *Dosificación y administración (2.2)*].

Un total de 67 pacientes con enfermedad de Fabry que no habían recibido tratamiento previo con GALAFOLD ni terapia de reemplazo enzimático (ERT) o habían sido tratados previamente con ERT (agalsidasa beta o agalsidasa alfa, no aprobada en los EE. UU.) y habían dejado de recibir el ERT durante al menos 6 meses fueron aleatorizados en una relación 1:1 a recibir ya sea GALAFOLD 123 mg cada dos días o placebo durante los primeros 6 meses. En los segundos 6 meses, todos los pacientes fueron tratados con GALAFOLD.

Resultados: pacientes con enfermedad de Fabry con variantes de *GLA* susceptibles

De los 67 pacientes inscritos, 50 pacientes (32 mujeres, de 18 hombres) tenían variantes del *GLA* susceptibles en función del ensayo de susceptibilidad in vitro [consulte *Farmacología clínica (12.1)*]. La mediana de edad de esta población era de 45 años (rango de 16 a 68 años); 65 eran blancos (97 %), y 2 pertenecían a otro grupo racial (3 %). La medida principal del resultado de eficacia, la cantidad promedio de inclusiones GL-3 por capilares intersticiales de riñón (kidney interstitial capillary, KIC) en las muestras de biopsia renal se evaluó mediante microscopía óptica antes y después del tratamiento.

La eficacia se evaluó después de 6 meses de tratamiento en 45 de 50 pacientes con variantes del *GLA* susceptibles (29 mujeres y 16 hombres) con datos de histología disponibles tanto al inicio como al mes 6. De los 45 pacientes evaluables, 25 recibían GALAFOLD (18 mujeres, 7 hombres) y 20 recibían placebo (11 mujeres, 9 hombres). La proporción de pacientes con una reducción ≥ 50 % con respecto al inicio en la cantidad promedio de inclusiones GL-3 por KIC y la mediana de los cambios desde el inicio en la cantidad promedio de inclusiones GL-3 por KIC después de 6 meses de tratamiento en el estudio 1 se presentan en la Tabla 3.

Tabla 3: Cambios desde el inicio hasta el mes 6 en el número promedio de inclusiones GL-3 por KIC en adultos con enfermedad de Fabry con variantes del *GLA* susceptibles en el estudio 1 (N = 45)

	GALAFOLD	Placebo
	n/N (%) con una reducción \geq 50 % Mediana del cambio desde el inicio (rango)	n/N (%) con una reducción \geq 50 % Mediana del cambio desde el inicio (rango)
Todos los pacientes (N = 45)	13/25 (52 %) -0.04 (-1.94, 0.26)	9/20 (45 %) -0.03 (-1.00, 1.69)
Mujeres (N = 29)	8/18 (44 %) -0.02 (-0.46, 0.26)	5/11 (46 %) -0.03 (-0.35, 0.10)
Hombres (N = 16)	5/7 (71 %) -1.10 (-1.94, -0.02)	4/9 (44 %) -0.03 (-1.00, 1.69)
Pacientes con valores iniciales de GL-3 \geq 0,3 (N = 17; 9 hombres, 8 mujeres)	7/9 (78 %) -0.91 (-1.94, 0.19)	2/8 (25 %) -0.02 (-1.00, 1.69)
Pacientes con valores iniciales de GL-3 < 0.3 (N = 28; 7 hombres, 21 mujeres)	6/16 (38 %) -0.02 (-0.10, 0.26)	7/12 (58 %) -0.05 (-0.16, 0.14)

Resultados: pacientes con enfermedad de Fabry con variantes de *GLA* no susceptibles

De los 67 pacientes inscritos en el estudio 1, 17 pacientes tenían variantes del *GLA* no susceptibles. Estos pacientes con variantes del *GLA* no susceptibles no tuvieron ningún cambio desde el inicio en la cantidad promedio de inclusiones GL-3 por KIC después de 6 meses de tratamiento.

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

GALAFOLD cápsulas se presenta en forma de cápsulas tamaño “2” de 123 mg de migalastat, con tapa azul opaca y cuerpo blanco opaco, rellenas con polvo de color blanco a marrón pálido y grabadas con “A1001” en tinta negra.

Las cápsulas de GALAFOLD se envasan en forma de dos tiras alveoladas tipo blíster de 7 unidades con película de aluminio retirable recubiertas por tarjetas protectoras de cartón para proporcionar 14 cápsulas por estuche tipo billetera con un suministro de producto farmacológico para 4 semanas (28 días).

Estuche billetera que contiene 14 cápsulas de GALAFOLD, NDC 71904-100-01.

Conservar a temperatura ambiente controlada según la USP de 20° C a 25° C (68° F a 77° F). Se permiten oscilaciones entre 15 °C y 30 °C (59 °F y 86 °F).

Almacenar en el envase original para protegerlo de la humedad.

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

Recomiéndele al paciente que lea la ficha técnica para el paciente aprobada por la FDA (Información para el paciente e Instrucciones de uso).

Administración

Recomiéndele al paciente:

- Tomar GALAFOLD cada dos días a la misma hora del día y no tomar en días consecutivos [*consulte Dosificación y administración (2.2)*].
- Trague la cápsula entera. No cortar, triturar ni masticar las cápsulas [*consulte Dosificación y administración (2.2)*].
- Tome GALAFOLD con el estómago vacío. No consuma alimentos ni cafeína al menos 2 horas antes y 2 horas después de tomar GALAFOLD, para proporcionar un mínimo de 4 horas de ayuno [*consulte Dosificación y administración (2.2)*].
- Durante el período de ayuno se puede consumir agua (natural, aromatizada o azucarada), zumos de fruta sin pulpa y bebidas gaseosas sin cafeína [*consulte Dosificación y administración (2.2)*].
- Si se olvida tomar la dosis de GALAFOLD, tómela si han pasado 12 horas desde el momento en que debería haberla tomado. Si han pasado más de 12 horas, tome GALAFOLD en el siguiente día y hora de administración previstos, siguiendo la pauta original de administración de dosis cada dos días [*consulte Dosificación y administración (2.3)*].
- Informar al proveedor de atención médica de todos los medicamentos que toma el paciente, incluidos los de venta con y sin receta médica, vitaminas y suplementos a base de hierbas [*consulte Interacciones farmacológicas (7.1)*].

Estudio de embarazo y lactancia

Informe al paciente y/o cuidador que hay un estudio que recopila datos sobre las mujeres embarazadas con enfermedad de Fabry y datos sobre los efectos de GALAFOLD en la lactancia de mujeres con enfermedad de Fabry y sus neonatos y lactantes de hasta 1 año que estén expuestos a través de la leche materna. Recomie al paciente y/o a su cuidador a participar e indíqueles que la participación es voluntaria. [*consulte Uso en poblaciones específicas (8.1)*].

Fabricado para:

Amicus Therapeutics US, LLC
3675 Market Street
Philadelphia, PA 19104

GALAFOLD es una marca comercial registrada de Amicus Therapeutics, Inc.

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

GALAFOLD® (migalastat) cápsulas

Qué es GALAFOLD?

GALAFOLD es un medicamento de venta bajo receta que se usa para tratar a adultos con enfermedad de Fabry que presentan un cierto cambio genético (variante) en el gen α -galactosidasa (GLA) que responde (es susceptible) a GALAFOLD.

Se desconoce si GALAFOLD es seguro y eficaz en niños.

Antes de tomar GALAFOLD, informe a su proveedor de atención médica sobre todas sus afecciones médicas, incluido si:

- tiene problemas renales.
- está embarazada o planea quedar embarazada. Se desconoce si GALAFOLD provocará daños a su bebé en gestación.
- está amamantando o planea amamantar. GALAFOLD puede pasar a la leche materna. Hable con su proveedor de atención médica acerca de la mejor manera de alimentar a su bebé si toma GALAFOLD.

Estudio de exposición durante el embarazo y la lactancia. Hay un estudio que recopila información sobre mujeres embarazadas con enfermedad de Fabry y mujeres con enfermedad de Fabry que toman GALAFOLD y amamantan a un bebé de hasta 1 año. El propósito de este estudio es recopilar información sobre su salud y la de su bebé. Hable con su proveedor de atención médica sobre cómo puede participar en este estudio.

Informe a su proveedor de atención médica acerca de todos los medicamentos que toma, incluidos los medicamentos de venta bajo receta y de venta libre, las vitaminas y los suplementos a base de hierbas. Informe especialmente a su proveedor de atención médica si toma medicamentos o suplementos que contengan cafeína, ya que estos medicamentos o suplementos pueden afectar al funcionamiento de GALAFOLD.

Conozca los medicamentos que toma. Lleve una lista de los medicamentos y muéstrésela a su proveedor de atención médica y farmacéutico cada vez que reciba un medicamento nuevo.

Cómo debo tomar GALAFOLD?

- Lea las instrucciones de uso al final de este folleto informativo para el paciente para obtener instrucciones detalladas sobre la forma correcta de tomar GALAFOLD.
- Tome 1 cápsula de GALAFOLD (migalastat) cada **dos** días a la misma hora del día. **No** tome GALAFOLD dos días seguidos.
- Trague la cápsula de GALAFOLD entera. **No** corte, triture ni mastique la cápsula de GALAFOLD.
- Tome GALAFOLD con el estómago vacío.
- **No** ingiera alimentos, ni tome o beba ningún producto que contenga cafeína al menos 2 horas antes **y** 2 horas después de tomar GALAFOLD para tener un ayuno mínimo de 4 horas.
- Puede beber agua (natural, con sabor o azucarada), zumos de fruta sin pulpa y bebidas gaseosas sin cafeína durante este tiempo en el que no puede comer.
- Si olvida tomar una dosis de GALAFOLD, tome la dosis de GALAFOLD no tomada si no han pasado más de 12 horas de la hora establecida en su cronograma normal. Si pasaron más de 12 horas, no compense la dosis no tomada. Tome la siguiente dosis de GALAFOLD el siguiente día programado a la hora programada siguiendo su cronograma de administración de dosis original cada dos días.
 - Por ejemplo, si no tomó una dosis que normalmente tomaría a las 8:00 a. m., entonces debe tomar dicha dosis antes de las 8:00 p. m. el mismo día. Si no toma la dosis omitida antes de las 8:00 p. m. el mismo día, debe tomar la dosis siguiente a las 8:00 a. m. del día de su siguiente dosis programada.

Cuáles son los posibles efectos secundarios de GALAFOLD?

Los efectos secundarios más frecuentes de GALAFOLD incluyen:

- dolor de cabeza
- congestión o secreción nasal y dolor de garganta
- infección de las vías urinarias
- náuseas
- fiebre

Estos no son todos los efectos secundarios posibles de GALAFOLD.

Llame a su médico para que le brinde asesoramiento médico acerca de los efectos secundarios.

Puede informar los efectos secundarios a la Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration, FDA) llamando al 1-800-FDA-1088.

También, puede informar efectos secundarios a Amicus Therapeutics al 1-877-426-4287.

Cómo debo almacenar GALAFOLD?

- Almacene GALAFOLD a temperatura ambiente, entre 68 °F y 77 °F (20 °C a 25 °C).
- Mantenga las cápsulas de GALAFOLD en el blíster en el que vienen para protegerlas de la humedad.

Mantenga GALAFOLD y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Información general sobre el uso eficaz y seguro de GALAFOLD.

Los medicamentos algunas veces son recetados para propósitos distintos de los mencionados en el folleto informativo para el paciente. No use GALAFOLD para una afección para la que no fue recetado. No le dé GALAFOLD a otras personas, aun si tienen los mismos síntomas que usted. Les podría hacer daño. Puede pedirle a su farmacéutico o proveedor de atención médica información sobre GALAFOLD escrita para los profesionales de la salud.

Cuáles son los ingredientes de GALAFOLD?

Ingrediente activo: clorhidrato de migalastat

Ingredientes inactivos: estearato de magnesio y almidón pregelatinizado.

Las cubiertas de las cápsulas contienen gelatina, azul indigotina (FD&C Blue 2) y dióxido de titanio.

La tinta negra contiene óxido de hierro negro, hidróxido de potasio y laca.

Fabricado para: Amicus Therapeutics US, LLC, 3675 Market Street, Philadelphia, PA 19104

GalaFold es una marca comercial registrada de Amicus Therapeutics, Inc.

Para obtener más información, vaya a www.GALAFOLD.com o llame al 1-877-426-4287.

Esta información para el paciente fue aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE. UU.

Revisado: Junio de 2023

INSTRUCCIONES DE USO
GALAFOLD®
(migalastat)
cápsulas

Estas instrucciones de uso contienen información sobre cómo tomar GALAFOLD. Lea estas instrucciones de uso antes de comenzar a tomar GALAFOLD (migalastat) y cada vez que reciba un suministro. Es posible que haya información nueva. Esta información no reemplaza la consulta con su proveedor de atención médica acerca de su afección médica o de su tratamiento.

Información importante que debe conocer antes de tomar GALAFOLD.

- Tome 1 cápsula de GALAFOLD (migalastat) cada **dos** días a la misma hora del día. **No** tome GALAFOLD dos días seguidos.
- Trague la cápsula de GALAFOLD entera. **No** corte, triture ni mastique la cápsula de GALAFOLD.
- Tome GALAFOLD con el estómago vacío.
- **No** ingiera alimentos, ni tome o beba ningún producto que contenga cafeína al menos 2 horas antes y 2 horas después de tomar GALAFOLD para tener un ayuno mínimo de 4 horas.
- Puede beber agua (natural, con sabor o azucarada), zumos de fruta sin pulpa y bebidas gaseosas sin cafeína durante este tiempo en el que no puede comer.

Cómo extraer una cápsula:

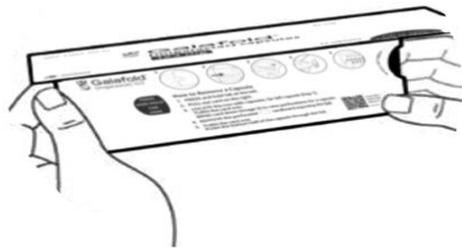
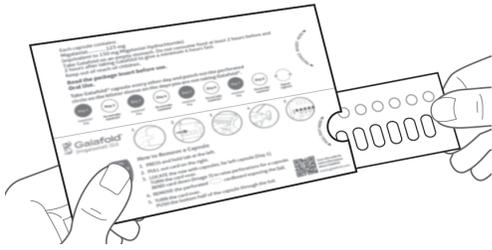
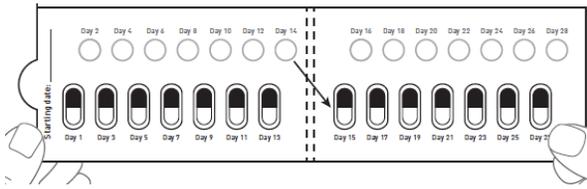
<p>Figura A</p> 	<p>Paso 1. Retire el precinto adhesivo que sujeta la tapa.</p> <p>Levante la tapa de la caja de GALAFOLD (consulte la Figura A).</p>
<p>Figura B. Caja abierta</p> 	<p>Paso 2. Presione y continúe sujetando hacia abajo la pestaña de color violeta con el dedo pulgar en el lado izquierdo de la caja (consulte la Figura B) y continúe al paso 3.</p>

Figura C



Paso 3. Sujete la pestaña en el lado **derecho** del blíster, donde dice “TIRAR DE AQUÍ” y tire del blíster doblado (consulte la Figura C).

Figura D. Parte frontal del blíster.



Paso 4. Desdoble la tarjeta blíster (consulte la Figura D).

Cómo tomar GALAFOLD cápsulas:

Cada blíster contiene 14 cápsulas de GALAFOLD (suficientes para 28 días de tratamiento con GALAFOLD) y 14 círculos blancos de cartón. Los círculos blancos de cartón son para recordarle que debe tomar GALAFOLD cada **dos** días.

La flecha le indica comenzar las próximas 2 semanas de tratamiento después del día 14 (consulte la Figura E).

Figura E. Parte frontal del blíster.

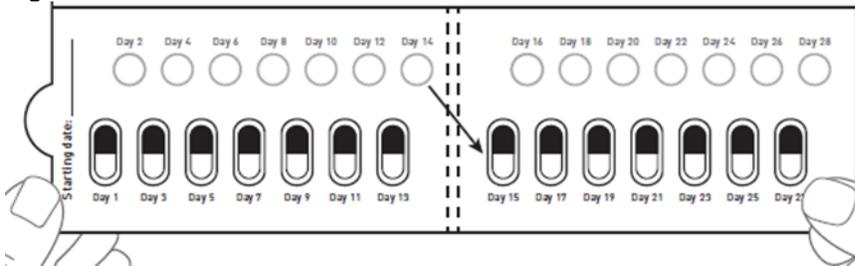
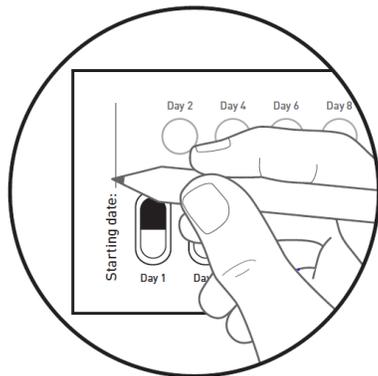
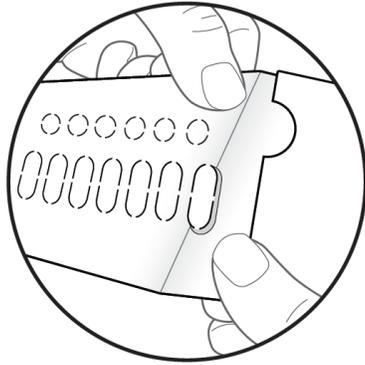


Figura F. Parte frontal del blíster.



Paso 5. El primer día que tome GALAFOLD de un nuevo blíster, registre la fecha en el blíster junto a la “Fecha de inicio.” (consulte la Figura F).

Figura G. Parte trasera del blíster.



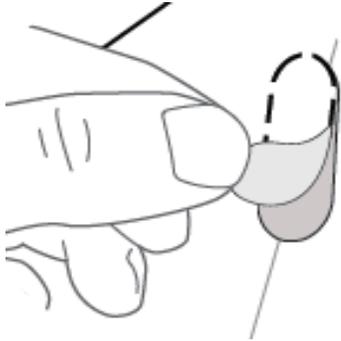
Paso 6. Ubique la cápsula de GALAFOLD para retirarla para el día de administración de la dosis.

Dé **vuelta** el blíster de modo tal que se vea la parte posterior.

Doble la tarjeta como se muestra (consulte la Figura G).

Nota: Doblar el blíster ayuda a levantar el cartón ovalado perforado.

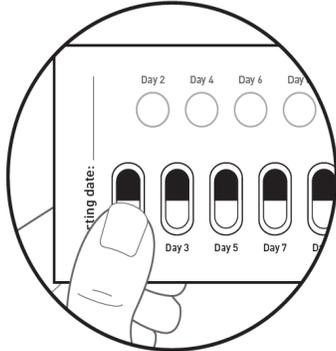
Figura H. Parte trasera del blíster.



Paso 7. Retire el cartón ovalado perforado (consulte la Figura H).

Nota: Después de retirar el cartón ovalado, es posible que se vea la parte posterior blanca del papel de aluminio, lo cual está bien.

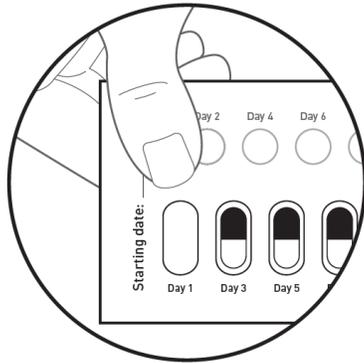
Figura I. Parte frontal del blíster.



Paso 8. Dé vuelta el blíster de modo tal que se vea la parte frontal.

Empuje la cápsula de GALAFOLD hacia afuera (consulte la Figura I).

Figura J. Parte frontal del blíster.



Paso 9. Al día siguiente, pase al círculo blanco de cartón perforado en la **fila superior**. Presione hacia abajo el círculo blanco de cartón para retirarlo (consulte la Figura J).

Nota: Retirar este círculo blanco de cartón le ayudará a recordar qué día no debe tomar GALAFOLD.

Tome 1 cápsula de GALAFOLD **cada dos días**.

Doble el blíster y vuelva a colocarlo en la caja después de cada uso.

Cambie (alterne) cada día entre tomar la cápsula de GALAFOLD y retirar el círculo blanco de cartón perforado hasta llegar al día 28. Comience un nuevo blíster cuando haya terminado el día 28.

Cómo debo almacenar GALAFOLD?

- Almacene GALAFOLD a temperatura ambiente, entre 68 °F y 77 °F (20 °C a 25 °C).
- Mantenga las cápsulas de GALAFOLD en el blíster en el que vienen para protegerlas de la humedad.

Mantenga GALAFOLD y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Fabricado para:

Amicus Therapeutics US, LLC

3675 Market Street

Philadelphia, PA 19104

GALAFOLD es una marca comercial registrada de Amicus Therapeutics, Inc.

Estas Instrucciones de uso fueron aprobadas por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE. UU.

Revisado: Junio de 2023