

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane — patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Galafold 123 mg kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka zawiera migalastatu chlorowodorek, odpowiadający 123 mg migalastatu. Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda.

Kapsułka twarda rozmiar 2 (6,4x18,0 mm) z nieprzezroczystym niebieskim wieczkiem i nieprzezroczystym białym korpusem z czarnym nadrukiem „A1001”, zawierająca proszek barwy białej do bladobrazowej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Galafold jest wskazany do długotrwałego leczenia osób dorosłych i młodzieży w wieku 16 lat i powyżej z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry`ego (niedobór α -galaktozydazy A) z wrażliwą mutacją (patrz tabele w punkcie 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Galafold powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarza specjalistę posiadającego doświadczenie w zakresie diagnostyki i leczenia choroby Fabry`ego. Galafold nie jest przeznaczony do jednoczesnego stosowania z enzymatyczną terapią zastępczą (patrz punkt 4.4).

Dawkowanie

Zalecany schemat dawkowania u dorosłych i młodzieży w wieku 16 lat i powyżej wynosi 123 mg migalastatu (1 kapsułka) co drugi dzień o tej samej porze dnia.

Pominięcie dawki

Produktu Galafold nie należy przyjmować w ciągu 2 kolejnych dni. W przypadku całkowitego pominięcia dawki w ciągu dnia należy przyjąć pominiętą dawkę produktu Galafold tylko w przypadku, gdy nastąpi to w ciągu 12 godzin od normalnej godziny przyjęcia dawki. Jeśli upłynęło ponad 12 godzin należy wznowić przyjmowanie produktu Galafold w dniu i porze przyjęcia kolejnej dawki przestrzegając harmonogramu przewidującego dawkowanie co drugi dzień.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Galafold u dzieci i młodzieży w wieku od 0 do 15 lat. Dane nie są dostępne.

Populacje szczególne

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie jest wymagana modyfikacja dawki zależnie od wieku (patrz punkt 5.2).

Zaburzenie czynności nerek

Nie zaleca się stosowania produktu Galafold u pacjentów z chorobą Fabry`ego, u których szacowana wartość GFR wynosi poniżej 30 ml/min/1,73 m² (patrz punkt 5.2).

Zaburzenie czynności wątroby

Nie jest wymagana modyfikacja dawki produktu Galafold u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Sposób podawania

Do podawania doustnego. Ekspozycja na produkt Galafold ulega zmniejszeniu o 40%, gdy jest on podawany z pokarmem i w związku z tym nie należy spożywać posiłku w ciągu co najmniej 2 godzin przed i 2 godzin po przyjęciu produktu Galafold, aby zapewnić pozostawanie na czczo przez co najmniej 4 godziny. W tym okresie można spożywać klarowne płyny, w tym napoje gazowane. Dla zapewnienia optymalnych korzyści dla pacjenta Galafold należy przyjmować co drugi dzień o tej samej porze dnia.

Kapsułki należy połykać w całości. Kapsulek nie należy kroić, rozgniatać ani rozgryzać.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zalecane jest okresowe monitorowanie czynności nerek, parametrów echokardiograficznych i markerów biochemicznych (co 6 miesięcy) u pacjentów, u których wdrożono leczenie produktem Galafold lub zmieniono leczenie na produkt Galafold. W przypadku znaczącego pogorszenia klinicznego należy rozważyć dodatkową ocenę kliniczną lub przerwanie leczenia produktem Galafold.

Galafold nie jest wskazany do stosowania u pacjentów z niewrażliwymi mutacjami (patrz punkt 5.1).

U pacjentów leczonych produktem Galafold nie obserwowano zmniejszenia białkomoczu.

Galafold nie jest wskazany do stosowania u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek, które zdefiniowano jako szacowaną wartość GFR poniżej 30 ml/min/1,73m² (patrz punkt 5.2).

Ograniczone dane wskazują, że jednoczesne podawanie pojedynczej dawki produktu Galafold i standardowej enzymatycznej terapii zastępczej w postaci wlewu powoduje zwiększenie ekspozycji na agalzydazę wynoszące do 5 razy. Badanie wykazało również, że agalzydaza nie ma wpływu na farmakokinetykę migalastatu. Galafold nie jest przeznaczony do jednoczesnego stosowania z enzymatyczną terapią zastępczą.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Na podstawie danych *in vitro* migalastat nie jest induktorem CYP1A2, 2B6 i 3A4. Ponadto migalastat nie jest inhibitorem ani substratem CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 i 3A4/5. Migalastat nie jest substratem dla MDR1 ani BCRP, ani nie jest inhibitorem ludzkich transporterów pompy lekowej BCRP, MDR1 i BSEP. Ponadto migalastat nie jest substratem dla MATE1,

MATE2-K, OAT1, OAT3 ani OCT2, ani nie jest inhibitorem ludzkich transporterów wychwyty OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1 i MATE2-K.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym / antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Nie zaleca się stosowania produktu Galafold u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują antykoncepcji.

Ciąża

Dane dotyczące stosowania produktu Galafold u kobiet w okresie ciąży są ograniczone. U królików obserwowano toksyczność rozwojową jedynie w dawkach toksycznych dla matki (patrz punkt 5.3). Nie zaleca się stosowania produktu Galafold w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy Galafold jest wydzielany z mlekiem ludzkim. Wykazano jednak, obecność migalastatu w mleku szczurów w trakcie laktacji. W związku z tym nie można wykluczyć ryzyka ekspozycji na migalastat u karmionego piersią niemowlęcia. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać leczenie lekiem Galafold, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Nie badano wpływu produktu Galafold na płodność u ludzi. Przemijająca i całkowicie odwracalna niepłodność u samców szczurów była związana z leczeniem migalastatem we wszystkich ocenianych dawkach. Pełną odwracalność obserwowano po 4 tygodniach od odstawienia leczenia. Podobne obserwacje odnotowano w badaniach przedklinicznych po leczeniu innymi iminocukrami (patrz punkt 5.3). Migalastat nie wpływał na płodność u samic szczurów.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt Galafold nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszą reakcją niepożądaną był ból głowy, który występował u około 10% pacjentów otrzymujących Galafold.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Częstotliwość zdefiniowano jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$, $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W każdej grupie częstotliwości reakcje niepożądane przedstawiono w kolejności malejącej w każdej klasie układów i narządów.

Tabela 1: Reakcje niepożądane na Galafold w badaniach klinicznych

| Klasyfikacja układów i narządów | Bardzo często | Często |
|---------------------------------|---------------|---|
| Zaburzenia psychiczne | | depresja |
| Zaburzenia układu nerwowego | ból głowy | parestezja zawroty głowy niedoczulica |

| | | |
|--|--|---|
| Zaburzenia ucha i błędnika | | zawroty głowy pochodzenia błędnikowego |
| Zaburzenia serca | | kołatanie serca |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | | duszność krwawienia z nosa |
| Zaburzenia żołądka i jelit | | biegunka nudności ból brzucha zaparcia suchość w ustach parcie na stolec niestrawność |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | | wysypka świąd |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | | skurcze mięśni ból mięśniowy kręcz szyi ból kończyny |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych | | białkomocz |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | | zmęczenie ból |
| Badania diagnostyczne | | wzrost stężenia fosfokinazy kreatynowej we krwi zwiększenie masy ciała |

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

W razie przedawkowania zalecane jest postępowanie ogólne. Najczęstszymi reakcjami niepożądanymi zgłaszanymi przy dawkach produktu Galafold wynoszących do 1250 mg i 2000 mg były odpowiednio ból głowy i zawroty głowy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne produkty działające na przewodzie pokarmowym i metabolizm, kod ATC: A16AX14

Choroba Fabry`ego jest postępującą chorobą spichrzeniową związaną z chromosomem X, występującą u mężczyzn i kobiet. Mutacje w genie *GLA* powodujące chorobę Fabry`ego skutkują niedoborem enzymu lizosomalnego α -galaktozydazy A (α -Gal A), który jest wymagany do metabolizmu substratu

glikosfingolipidów (np. GL-3, lizo-Gb₃). Zmniejszona aktywność α -Gal A jest zatem związana ze stopniową akumulacją substratu w podatnych narządach i tkankach, co prowadzi do zachorowalności i śmiertelności związanej z chorobą Fabry'ego.

Mechanizm działania

Niektóre mutacje *GLA* mogą skutkować produkcją nieprawidłowo pofalderowanych i niestabilnych zmutowanych postaci α -Gal A. Migalastat jest farmakologicznym białkiem opiekuńczym, którego konstrukcja umożliwia selektywne i odwracalne wiązanie z wysokim powinowactwem z miejscami aktywnymi niektórych zmutowanych form α -Gal A, których genotypy określa się jako mutacje wrażliwe. Wiązanie migalastatu powoduje stabilizację tych zmutowanych form α -Gal A w ergastoplazmie i przyspiesza ich odpowiednie kierowanie do lizosomów. Po ich przejściu do lizosomów, dysocjacja migalastatu przywraca aktywność α -Gal A, prowadząc do katabolizmu GL-3 i powiązanych substratów.

Mutacje *GLA* wrażliwe i niewrażliwe na leczenie produktem Galafold wymieniono poniżej odpowiednio w tabeli 2 i tabeli 3. Mutacje *GLA* są także dostępne dla personelu medycznego na stronie www.galafoldamenabilitytable.com.

Wymienione zmiany nukleotydów reprezentują potencjalne zmiany sekwencji DNA, które powodują mutację aminokwasów. Mutacja aminokwasów (zmiana sekwencji białka) jest najbardziej istotna podczas ustalania wrażliwości na leczenie. W przypadku występowania podwójnej mutacji na tym samym chromosomie (u mężczyzn i kobiet), pacjent jest wrażliwy na leczenie, jeżeli podwójna mutacja występuje w jednym wpisie w tabeli 2 (np. D55V/Q57L). W przypadku występowania podwójnej mutacji na różnych chromosomach (wyłącznie u kobiet), pacjent jest wrażliwy na leczenie, jeżeli jedna z poszczególnych mutacji jest zawarta w tabeli 2.

Tabela 2: Tabela wrażliwości na Galafold (migalastat)

| Zmiana nukleotydu | Zmiana nukleotydu | Zmiana sekwencji białkowej |
|-----------------------|---------------------|----------------------------|
| c.7C>G | c.C7G | L3V |
| c.8T>C | c.T8C | L3P |
| c.[11G>T; 620A>C] | c.G11T/A620C | R4M/Y207S |
| c.37G>A | c.G37A | A13T |
| c.37G>C | c.G37C | A13P |
| c.43G>A | c.G43A | A15T |
| c.44C>G | c.C44G | A15G |
| c.53T>G | c.T53G | F18C |
| c.58G>C | c.G58C | A20P |
| c.59C>A | c.C59A | A20D |
| c.70T>C lub c.70T>A | c.T70C lub c.T70A | W24R |
| c.70T>G | c.T70G | W24G |
| c.72G>C lub c.72G>T | c.G72C lub c.G72T | W24C |
| c.95T>C | c.T95C | L32P |
| c.97G>T | c.G97T | D33Y |
| c.98A>G | c.A98G | D33G |
| c.100A>G | c.A100G | N34D |
| c.101A>C | c.A101C | N34T |
| c.101A>G | c.A101G | N34S |
| c.102T>G lub c.102T>A | c.T102G lub c.T102A | N34K |
| c.103G>C lub c.103G>A | c.G103C lub c.G103A | G35R |
| c.104G>A | c.G104A | G35E |
| c.104G>T | c.G104T | G35V |
| c.107T>C | c.T107C | L36S |

Tabela 2: Tabela wrażliwości na Galafold (migalastat)

| Zmiana nukleotydu | Zmiana nukleotydu | Zmiana sekwencji białkowej |
|---------------------------------------|------------------------------------|----------------------------|
| c.107T>G | c.T107G | L36W |
| c.108G>C lub c.108G>T | c.G108C lub c.G108T | L36F |
| c.109G>A | c.G109A | A37T |
| c.110C>T | c.C110T | A37V |
| c.122C>T | c.C122T | T41I |
| c.124A>C lub c.124A>T | c.A124C lub c.A124T | M42L |
| c.124A>G | c.A124G | M42V |
| c.125T>A | c.T125A | M42K |
| c.125T>C | c.T125C | M42T |
| c.125T>G | c.T125G | M42R |
| c.126G>A lub c.126G>C lub c.126G>T | c.G126A lub c.G126C lub c.G126T | M42I |
| c.137A>C | c.A137C | H46P |
| c.142G>C | c.G142C | E48Q |
| c.152T>A | c.T152A | M51K |
| c.153G>A lub c.153G>T lub c.153G>C | c.G153A lub c.G153T lub c.G153C | M51I |
| c.157A>G | c.A157G | N53D |
| c.[157A>C; 158A>T] | c.A157C/A158T | N53L |
| c.160C>T | c.C160T | L54F |
| c.161T>C | c.T161C | L54P |
| c.164A>T | c.A164T | D55V |
| c.164A>G | c.A164G | D55G |
| c.[164A>T; 170A>T] | c.A164T/A170T | D55V/Q57L |
| c.167G>T | c.G167T | C56F |
| c.167G>A | c.G167A | C56Y |
| c.170A>T | c.A170T | Q57L |
| c.175G>A | c.G175A | E59K |
| c.178C>A | c.C178A | P60T |
| c.178C>T | c.C178T | P60S |
| c.179C>T | c.C179T | P60L |
| c.196G>A | c.G196A | E66K |
| c.197A>G | c.A197G | E66G |
| c.207C>A lub c.207C>G | c.C207A lub c.C207G | F69L |
| c.214A>G | c.A214G | M72V |
| c.216G>A lub c.216G>T lub c.216G>C | c.G216A lub c.G216T lub c.G216C | M72I |
| c.218C>T | c.C218T | A73V |
| c.227T>C | c.T227C | M76T |
| c.239G>A | c.G239A | G80D |
| c.247G>A | c.G247A | D83N |
| c.253G>A | c.G253A | G85S |
| c.254G>A | c.G254A | G85D |
| c.[253G>A; 254G>A] | c.G253A/G254A | G85N |
| c.[253G>A; 254G>T; 255T>G] | c. G253A/G254T/T255G | G85M |
| c.261G>C lub c.261G>T | c.G261C lub c.G261T | E87D |
| c.265C>T | c.C265T | L89F |
| c.272T>C | c.T272C | I91T |

Tabela 2: Tabela wrażliwości na Galafold (migalastat)

| Zmiana nukleotydu | Zmiana nukleotydu | Zmiana sekwencji białkowej |
|------------------------------------|---------------------------------|----------------------------|
| c.288G>A lub c.288G>T lub c.288G>C | c.G288A lub c.G288T lub c.G288C | M96I |
| c.289G>C | c.G289C | A97P |
| c.290C>T | c.C290T | A97V |
| c.305C>T | c.C305T | S102L |
| c.311G>T | c.G311T | G104V |
| c.316C>T | c.C316T | L106F |
| c.322G>A | c.G322A | A108T |
| c.326A>G | c.A326G | D109G |
| c.334C>G | c.C334G | R112G |
| c.335G>A | c.G335A | R112H |
| c.337T>A | c.T337A | F113I |
| c.337T>C lub c.339T>A lub c.339T>G | c.T337C lub c.T339A lub c.T339G | F113L |
| c.352C>T | c.C352T | R118C |
| c.361G>A | c.G361A | A121T |
| c.368A>G | c.A368G | Y123C |
| c.373C>T | c.C373T | H125Y |
| c.374A>T | c.A374T | H125L |
| c.376A>G | c.A376G | S126G |
| c.383G>A | c.G383A | G128E |
| c.399T>G | c.T399G | I133M |
| c.404C>T | c.C404T | A135V |
| c.408T>A lub c.408T>G | c.T408A lub c.T408G | D136E |
| c.416A>G | c.A416G | N139S |
| c.419A>C | c.A419C | K140T |
| c.427G>A | c.G427A | A143T |
| c.431G>A | c.G431A | G144D |
| c.431G>T | c.G431T | G144V |
| c.434T>C | c.T434C | F145S |
| c.436C>T | c.C436T | P146S |
| c.437C>G | c.C437G | P146R |
| c.454T>C | c.T454C | Y152H |
| c.455A>G | c.A455G | Y152C |
| c.466G>A | c.G466A | A156T |
| c.467C>T | c.C467T | A156V |
| c.471G>C lub c.471G>T | c.G471C lub c.G471T | Q157H |
| c.484T>G | c.T484G | W162G |
| c.493G>C | c.G493C | D165H |
| c.494A>G | c.A494G | D165G |
| c.[496C>G; 497T>G] | c.C496G/T497G | L166G |
| c.496C>G | c.C496G | L166V |
| c.496_497delinsTC | c.496_497delinsTC | L166S |
| c.499C>G | c.C499G | L167V |
| c.506T>C | c.T506C | F169S |
| c.511G>A | c.G511A | G171S |
| c.520T>C | c.T520C | C174R |
| c.520T>G | c.T520G | C174G |
| c.525C>G lub c.525C>A | c.C525G lub c.C525A | D175E |
| c.539T>G | c.T539G | L180W |

Tabela 2: Tabela wrażliwości na Galafold (migalastat)

| Zmiana nukleotydu | Zmiana nukleotydu | Zmiana sekwencji białkowej |
|---------------------------------------|------------------------------------|----------------------------|
| c.540G>C | c.G540C | L180F |
| c.548G>C | c.G548C | G183A |
| c.548G>A | c.G548A | G183D |
| c.550T>A | c.T550A | Y184N |
| c.551A>G | c.A551G | Y184C |
| c.553A>G | c.A553G | K185E |
| c.559A>G | c.A559G | M187V |
| c.559_564dup | c.559_564dup | p.M187_S188dup |
| c.560T>C | c.T560C | M187T |
| c.561G>T lub c.561G>A lub c.561G>C | c.G561T lub c.G561A lub c.G561C | M187I |
| c.572T>A | c.T572A | L191Q |
| c.581C>T | c.C581T | T194I |
| c.584G>T | c.G584T | G195V |
| c.586A>G | c.A586G | R196G |
| c.593T>C | c.T593C | I198T |
| c.595G>A | c.G595A | V199M |
| c.596T>C | c.T596C | V199A |
| c.596T>G | c.T596G | V199G |
| c.599A>G | c.A599G | Y200C |
| c.602C>T | c.C602T | S201F |
| c.602C>A | c.C602A | S201Y |
| c.608A>T | c.A608T | E203V |
| c.609G>C lub c.609G>T | c.G609C lub c.G609T | E203D |
| c.613C>A | c.C613A | P205T |
| c.613C>T | c.C613T | P205S |
| c.614C>T | c.C614T | P205L |
| c.619T>C | c.T619C | Y207H |
| c.620A>C | c.A620C | Y207S |
| c.623T>G | c.T623G | M208R |
| c.628C>T | c.C628T | P210S |
| c.629C>T | c.C629T | P210L |
| c.638A>G | c.A638G | K213R |
| c.638A>T | c.A638T | K213M |
| c.640C>T | c.C640T | P214S |
| c.641C>T | c.C641T | P214L |
| c.643A>G | c.A643G | N215D |
| c.644A>G | c.A644G | N215S |
| c.644A>T | c.A644T | N215I |
| c.[644A>G; 937G>T] | c.A644G/G937T | N215S/D313Y |
| c.646T>G | c.T646G | Y216D |
| c.647A>G | c.A647G | Y216C |
| c.655A>C | c.A655C | I219L |
| c.656T>A | c.T656A | I219N |
| c.656T>C | c.T656C | I219T |
| c.659G>A | c.G659A | R220Q |
| c.659G>C | c.G659C | R220P |
| c.662A>C | c.A662C | Q221P |
| c.671A>C | c.A671C | N224T |
| c.671A>G | c.A671G | N224S |

Tabela 2: Tabela wrażliwości na Galafold (migalastat)

| Zmiana nukleotydu | Zmiana nukleotydu | Zmiana sekwencji białkowej |
|-----------------------|---------------------|----------------------------|
| c.673C>G | c.C673G | H225D |
| c.683A>G | c.A683G | N228S |
| c.687T>A lub c.687T>G | c.T687A lub c.T687G | F229L |
| c.695T>C | c.T695C | I232T |
| c.713G>A | c.G713A | S238N |
| c.716T>C | c.T716C | I239T |
| c.720G>C lub c.720G>T | c.G720C lub c.G720T | K240N |
| c.724A>G | c.A724G | I242V |
| c.724A>T | c.A724T | I242F |
| c.725T>A | c.T725A | I242N |
| c.725T>C | c.T725C | I242T |
| c.728T>G | c.T728G | L243W |
| c.729G>C lub c.729G>T | c.G729C lub c.G729T | L243F |
| c.730G>A | c.G730A | D244N |
| c.730G>C | c.G730C | D244H |
| c.733T>G | c.T733G | W245G |
| c.740C>G | c.C740G | S247C |
| c.747C>G lub c.747C>A | c.C747G lub c.C747A | N249K |
| c.749A>C | c.A749C | Q250P |
| c.749A>G | c.A749G | Q250R |
| c.750G>C | c.G750C | Q250H |
| c.758T>C | c.T758C | I253T |
| c.758T>G | c.T758G | I253S |
| c.760-762delGTT | c.760_762delGTT | p.V254del |
| c.769G>C | c.G769C | A257P |
| c.770C>G | c.C770G | A257G |
| c.772G>C lub c.772G>A | c.G772C lub c.G772A | G258R |
| c.773G>T | c.G773T | G258V |
| c.776C>G | c.C776G | P259R |
| c.776C>T | c.C776T | P259L |
| c.779G>A | c.G779A | G260E |
| c.779G>C | c.G779C | G260A |
| c.781G>A | c.G781A | G261S |
| c.781G>C | c.G781C | G261R |
| c.781G>T | c.G781T | G261C |
| c.788A>G | c.A788G | N263S |
| c.790G>T | c.G790T | D264Y |
| c.794C>T | c.C794T | P265L |
| c.800T>C | c.T800C | M267T |
| c.805G>A | c.G805A | V269M |
| c.806T>C | c.T806C | V269A |
| c.809T>C | c.T809C | I270T |
| c.810T>G | c.T810G | I270M |
| c.811G>A | c.G811A | G271S |
| c.[811G>A; 937G>T] | c.G811A/G937T | G271S/D313Y |
| c.812G>A | c.G812A | G271D |
| c.823C>G | c.C823G | L275V |
| c.827G>A | c.G827A | S276N |
| c.829T>G | c.T829G | W277G |
| c.831G>T lub c.831G>C | c.G831T lub c.G831C | W277C |

Tabela 2: Tabela wrażliwości na Galafold (migalastat)

| Zmiana nukleotydu | Zmiana nukleotydu | Zmiana sekwencji białkowej |
|------------------------------------|---------------------------------|----------------------------|
| c.832A>T | c.A832T | N278Y |
| c.835C>G | c.C835G | Q279E |
| c.838C>A | c.C838A | Q280K |
| c.840A>T lub c.840A>C | c.A840T lub c.A840C | Q280H |
| c.844A>G | c.A844G | T282A |
| c.845C>T | c.C845T | T282I |
| c.850A>G | c.A850G | M284V |
| c.851T>C | c.T851C | M284T |
| c.860G>T | c.G860T | W287L |
| c.862G>C | c.G862C | A288P |
| c.866T>G | c.T866G | I289S |
| c.868A>C lub c.868A>T | c.A868C lub c.A868T | M290L |
| c.869T>C | c.T869C | M290T |
| c.870G>A lub c.870G>C lub c.870G>T | c.G870A lub c.G870C lub c.G870T | M290I |
| c.871G>A | c.G871A | A291T |
| c.877C>A | c.C877A | P293T |
| c.881T>C | c.T881C | L294S |
| c.884T>G | c.T884G | F295C |
| c.886A>G | c.A886G | M296V |
| c.886A>T lub c.886A>C | c.A886T lub c.A886C | M296L |
| c.887T>C | c.T887C | M296T |
| c.888G>A lub c.888G>T lub c.888G>C | c.G888A lub c.G888T lub c.G888C | M296I |
| c.893A>G | c.A893G | N298S |
| c.897C>G lub c.897C>A | c.C897G lub c.C897A | D299E |
| c.898C>T | c.C898T | L300F |
| c.899T>C | c.T899C | L300P |
| c.901C>G | c.C901G | R301G |
| c.902G>C | c.G902C | R301P |
| c.902G>A | c.G902A | R301Q |
| c.902G>T | c.G902T | R301L |
| c.907A>T | c.A907T | I303F |
| c.908T>A | c.T908A | I303N |
| c.911G>A | c.G911A | S304N |
| c.911G>C | c.G911C | S304T |
| c.919G>A | c.G919A | A307T |
| c.922A>G | c.A922G | K308E |
| c.924A>T lub c.924A>C | c.A924T lub c.A924C | K308N |
| c.925G>C | c.G925C | A309P |
| c.926C>T | c.C926T | A309V |
| c.928C>T | c.C928T | L310F |
| c.931C>G | c.C931G | L311V |
| c.935A>G | c.A935G | Q312R |
| c.936G>T lub c.936G>C | c.G936T lub c.G936C | Q312H |
| c.937G>T | c.G937T | D313Y |
| c.[937G>T; 1232G>A] | c.G937T/G1232A | D313Y/G411D |
| c.938A>G | c.A938G | D313G |
| c.946G>A | c.G946A | V316I |
| c.947T>G | c.T947G | V316G |

Tabela 2: Tabela wrażliwości na Galafold (migalastat)

| Zmiana nukleotydu | Zmiana nukleotydu | Zmiana sekwencji białkowej |
|-------------------------|-----------------------|----------------------------|
| c.950T>C | c.T950C | I317T |
| c.955A>T | c.A955T | I319F |
| c.956T>C | c.T956C | I319T |
| c.959A>T | c.A959T | N320I |
| c.962A>G | c.A962G | Q321R |
| c.962A>T | c.A962T | Q321L |
| c.963G>C lub c.963G>T | c.G963C lub c.G963T | Q321H |
| c.964G>A | c.G964A | D322N |
| c.964G>C | c.G964C | D322H |
| c.966C>A lub c.966C>G | c.C966A lub c.C966G | D322E |
| c.968C>G | c.C968G | P323R |
| c.973G>A | c.G973A | G325S |
| c.973G>C | c.G973C | G325R |
| c.978G>C lub c.978G>T | c.G978C lub c.G978T | K326N |
| c.979C>G | c.C979G | Q327E |
| c.980A>T | c.A980T | Q327L |
| c.983G>C | c.G983C | G328A |
| c.989A>G | c.A989G | Q330R |
| c.1001G>A | c.G1001A | G334E |
| c.1010T>C | c.T1010C | F337S |
| c.1012G>A | c.G1012A | E338K |
| c.1016T>A | c.T1016A | V339E |
| c.1027C>A | c.C1027A | P343T |
| c.1028C>T | c.C1028T | P343L |
| c.1033T>C | c.T1033C | S345P |
| c.1046G>C | c.G1046C | W349S |
| c.1055C>G | c.C1055G | A352G |
| c.1055C>T | c.C1055T | A352V |
| c.1061T>A | c.T1061A | I354K |
| c.1066C>G | c.C1066G | R356G |
| c.1066C>T | c.C1066T | R356W |
| c.1067G>A | c.G1067A | R356Q |
| c.1067G>C | c.G1067C | R356P |
| c.1072G>C | c.G1072C | E358Q |
| c.1073A>C | c.A1073C | E358A |
| c.1073A>G | c.A1073G | E358G |
| c.1074G>T lub c.1074G>C | c.G1074T lub c.G1074C | E358D |
| c.1076T>C | c.T1076C | I359T |
| c.1078G>A | c.G1078A | G360S |
| c.1078G>T | c.G1078T | G360C |
| c.1079G>A | c.G1079A | G360D |
| c.1082G>A | c.G1082A | G361E |
| c.1082G>C | c.G1082C | G361A |
| c.1084C>A | c.C1084A | P362T |
| c.1085C>T | c.C1085T | P362L |
| c.1087C>T | c.C1087T | R363C |
| c.1088G>A | c.G1088A | R363H |
| c.1102G>A | c.G1102A | A368T |
| c.1117G>A | c.G1117A | G373S |
| c.1124G>A | c.G1124A | G375E |

Tabela 2: Tabela wrażliwości na Galafold (migalastat)

| Zmiana nukleotydu | Zmiana nukleotydu | Zmiana sekwencji białkowej |
|----------------------|----------------------|----------------------------|
| c.1153A>G | c.A1153G | T385A |
| c.1168G>A | c.G1168A | V390M |
| c.1172A>C | c.A1172C | K391T |
| c.1184G>A | c.G1184A | G395E |
| c.1184G>C | c.G1184C | G395A |
| c.1192G>A | c.G1192A | E398K |
| c.1202_1203insGACTTC | c.1202_1203insGACTTC | p.T400_S401dup |
| c.1208T>C | c.T1208C | L403S |
| c.1225C>G | c.C1225G | P409A |
| c.1225C>T | c.C1225T | P409S |
| c.1225C>A | c.C1225A | P409T |
| c.1228A>G | c.A1228G | T410A |
| c.1229C>T | c.C1229T | T410I |
| c.1232G>A | c.G1232A | G411D |
| c.1235C>A | c.C1235A | T412N |
| c.1253A>G | c.A1253G | E418G |
| c.1261A>G | c.A1261G | M421V |

NP GAL 0719

Mutacje niewrażliwe na leczenie produktem Galafold wymieniono poniżej w tabeli 3.

„NIEZNANA” w kolumnie „zmiana sekwencji białkowej” oznacza, że zmian w sekwencji białkowej wywołanych przez mutacje nie można w prosty sposób wydedukować ze zmian nukleotydów i należy je oznaczyć eksperymentalnie. W tych przypadkach znaki zapytania w nawiasach oznaczają, że przedstawione tutaj zmiany nie zostały potwierdzone eksperymentalnie i mogą nie być prawdziwe.

Tabela 3: Mutacje niewrażliwe na Galafold (migalastat)

| Zmiana nukleotydu | Zmiana nukleotydu | Zmiana sekwencji białkowej |
|------------------------------|---------------------------|----------------------------|
| c.1A>C lub c.1A>T | c.A1C lub c.A1T | M1L |
| c.1A>G | c.A1G | M1V |
| c.2T>G | c.T2G | M1R |
| c.2T>C | c.T2C | M1T |
| c.2T>A | c.T2A | M1K |
| c.3G>A lub c.3G>T lub c.3G>C | c.G3A lub c.G3T lub c.G3C | M1I |
| c.19G>T | c.G19T | E7X |
| c.41T>C | c.T41C | L14P |
| c.43G>C | c.G43C | A15P |
| c.44C>A | c.C44A | A15E |
| c.46C>G | c.C46G | L16V |
| c.47T>A | c.T47A | L16H |
| c.47T>C | c.T47C | L16P |
| c.47T>G | c.T47G | L16R |
| c.53T>C | c.T53C | F18S |
| c.56T>A | c.T56A | L19Q |
| c.56T>C | c.T56C | L19P |
| c.59C>T | c.C59T | A20V |
| c.61C>T | c.C61T | L21F |

Tabela 3: Mutacje niewrażliwe na Galafold (migalastat)

| Zmiana nukleotydu | Zmiana nukleotydu | Zmiana sekwencji białkowej |
|----------------------------|---------------------------|----------------------------|
| c.62T>C | c.T62C | L21P |
| c.62T>G | c.T62G | L21R |
| c.71G>A lub c.72G>A | c.G71A lub c.G72A | W24X |
| c.92C>T | c.C92T | A31V |
| c.109G>C | c.G109C | A37P |
| c.118C>G | c.C118G | P40A |
| c.118C>T | c.C118T | P40S |
| c.119C>A | c.C119A | P40H |
| c.119C>G | c.C119G | P40R |
| c.119C>T | c.C119T | P40L |
| c.127G>C | c.G127C | G43R |
| c.127G>A | c.G127A | G43S |
| c.128G>A | c.G128A | G43D |
| c.128G>T | c.G128T | G43V |
| c.131G>A lub c.132G>A | c.G131A lub c.G132A | W44X |
| c.132G>T lub c.132G>C | c.G132T lub c.G132C | W44C |
| c.134T>C | c.T134C | L45P |
| c.134T>G | c.T134G | L45R |
| c.134_138delTGCACinsGCTCG | c.134_138delTGCACinsGCTCG | L45R/H46S |
| c.136C>T | c.C136T | H46Y |
| c.137A>T | c.A137T | H46L |
| c.137A>G | c.A137G | H46R |
| c.[138C>G; 153G>T; 167G>T] | c.C138G/G153T/G167T | H46Q/M51I/C56F |
| c.139T>C lub c.139T>A | c.T139C lub c.T139A | W47R |
| c.139T>G | c.T139G | W47G |
| c.140G>A lub c.141G>A | c.G140A lub c.G141A | W47X |
| c.140G>T | c.G140T | W47L |
| c.141G>C lub c.141G>T | c.G141C lub c.G141T | W47C |
| c.142G>A | c.G142A | E48K |
| c.144G>T lub c.144G>C | c.G144T lub c.G144C | E48D |
| c.145C>T | c.C145T | R49C |
| c.145C>A | c.C145A | R49S |
| c.145C>G | c.C145G | R49G |
| c.146G>C | c.G146C | R49P |
| c.146G>T | c.G146T | R49L |
| c.149T>G | c.T149G | F50C |
| c.154T>G | c.T154G | C52G |
| c.154T>C | c.T154C | C52R |
| c.154T>A lub c.155G>C | c.T154A lub c.G155C | C52S |
| c.155G>A | c.G155A | C52Y |
| c.156C>A | c.C156A | C52X |
| c.156C>G | c.C156G | C52W |
| c.166T>G | c.T166G | C56G |
| c.166T>A lub c.167G>C | c.T166A lub c.G167C | C56S |
| c.168C>A | c.C168A | C56X |
| c.187T>C | c.T187C | C63R |
| c.188G>A | c.G188A | C63Y |
| c.187T>A lub c.188G>C | c.T187A lub c.G188C | C63S |

Tabela 3: Mutacje niewrażliwe na Galafold (migalastat)

| Zmiana nukleotydu | Zmiana nukleotydu | Zmiana sekwencji białkowej |
|---|--|----------------------------|
| c.194G>C (domniemane miejsce splicingu) | c.G194C (domniemane miejsce splicingu) | NIEZNANA (S65T) |
| c.194G>T (domniemane miejsce splicingu) | c.G194T (domniemane miejsce splicingu) | NIEZNANA (S65I) |
| c.196G>C | c.G196C | E66Q |
| c.[196G>C; 1061T>A] | c.G196C/T1061A | E66Q/I354K |
| c.202C>T | c.C202T | L68F |
| c.206T>C | c.T206C | F69S |
| c.208A>G | c.A208G | M70V |
| c.215T>G | c.T215G | M72R |
| c.218C>A | c.C218A | A73E |
| c.227T>G | c.T227G | M76R |
| c.228G>C lub c.228G>A lub c.228G>T | c.G228C lub c.G228A lub c.G228T | M76I |
| c.233C>G lub c.233C>A | c.C233G lub c.C233A | S78X |
| c.235G>T | c.G235T | E79X |
| c.241T>C lub c.241T>A | c.T241C lub c.T241A | W81R |
| c.242G>A lub c.243G>A | c.G242A lub c.G243A | W81X |
| c.242G>C | c.G242C | W81S |
| c.243G>T lub c.243G>C | c.G243T lub c.G243C | W81C |
| c.244A>T | c.A244T | K82X |
| c.256T>G | c.T256G | Y86D |
| c.256T>C | c.T256C | Y86H |
| c.257A>G | c.A257G | Y86C |
| c.258T>G lub c.258T>A | c.T258G lub c.T258A | Y86X |
| c.262T>G | c.T262G | Y88D |
| c.266T>A | c.T266A | L89H |
| c.266T>C | c.T266C | L89P |
| c.266T>G | c.T266G | L89R |
| c.268T>C | c.T268C | C90R |
| c.269G>A | c.G269A | C90Y |
| c.270C>A | c.C270A | C90X |
| c.274G>C | c.G274C | D92H |
| c.274G>A | c.G274A | D92N |
| c.274G>T | c.G274T | D92Y |
| c.275A>G | c.A275G | D92G |
| c.275A>T | c.A275T | D92V |
| c.277G>A | c.G277A | D93N |
| c.277G>T | c.G277T | D93Y |
| c.278A>G | c.A278G | D93G |
| c.278A>T | c.A278T | D93V |
| c.279C>G lub c.279C>A | c.C279G lub c.C279A | D93E |
| c.280T>G | c.T280G | C94G |
| c.280T>A lub c.281G>C | c.T280A lub c.G281C | C94S |
| c.[280T>A; 281G>C] | c.T280A/G281C | C94T |
| c.281G>A | c.G281A | C94Y |
| c.281G>T | c.G281T | C94F |
| c.283T>G | c.T283G | W95G |
| c.284G>A lub c.285G>A | c.G284A lub c.G285A | W95X |
| c.284G>T | c.G284T | W95L |

Tabela 3: Mutacje niewrażliwe na Galafold (migalastat)

| Zmiana nukleotydu | Zmiana nukleotydu | Zmiana sekwencji białkowej |
|-----------------------|---------------------|----------------------------|
| c.284G>C | c.G284C | W95S |
| c.285G>T lub c.285G>C | c.G285T lub c.G285C | W95C |
| c.295C>T | c.C295T | Q99X |
| c.299G>A | c.G299A | R100K |
| c.299G>C | c.G299C | R100T |
| c.305C>G lub c.305C>A | c.C305G lub c.C305A | S102X |
| c.307G>C | c.G307C | E103Q |
| c.307G>T | c.G307T | E103X |
| c.317T>G | c.T317G | L106R |
| c.319C>T | c.C319T | Q107X |
| c.320A>T | c.A320T | Q107L |
| c.331C>T | c.C331T | Q111X |
| c.334C>T | c.C334T | R112C |
| c.334C>A | c.C334A | R112S |
| c.338T>C | c.T338C | F113S |
| c.347G>T | c.G347T | G116V |
| c.350T>G | c.T350G | I117S |
| c.355C>T | c.C355T | Q119X |
| c.354_368del15 | c.354_368del15 | Q119_Y123del5 |
| c.358C>G | c.C358G | L120V |
| c.[358C>T; 359T>C] | c.C358T/T359C | L120S |
| c.359T>C | c.T359C | L120P |
| c.[359T>C; 361G>A] | c.T359C/G361A | L120P/A121T |
| c.361G>C | c.G361C | A121P |
| c.369T>G lub c.369T>A | c.T369G lub c.T369A | Y123X |
| c.371T>A | c.T371A | V124D |
| c.374A>C | c.A374C | H125P |
| c.379A>T | c.A379T | K127X |
| c.386T>C | c.T386C | L129P |
| c.389A>G | c.A389G | K130R |
| c.392T>A | c.T392A | L131Q |
| c.392T>C | c.T392C | L131P |
| c.394G>A lub c.394G>C | c.G394A lub c.G394C | G132R |
| c.395G>A | c.G395A | G132E |
| c.395G>C | c.G395C | G132A |
| c.398T>A | c.T398A | I133N |
| c.400T>C | c.T400C | Y134H |
| c.400T>G | c.T400G | Y134D |
| c.401A>C | c.A401C | Y134S |
| c.402T>G lub c.402T>A | c.T402G lub c.T402A | Y134X |
| c.406G>C | c.G406C | D136H |
| c.406G>T | c.G406T | D136Y |
| c.412G>A lub c.412G>C | c.G412A lub c.G412C | G138R |
| c.413G>A | c.G413A | G138E |
| c.416A>C | c.A416C | N139T |
| c.422C>A | c.C422A | T141N |
| c.422C>T | c.C422T | T141I |
| c.424T>C | c.T424C | C142R |
| c.425G>A | c.G425A | C142Y |
| c.426C>A | c.C426A | C142X |

Tabela 3: Mutacje niewrażliwe na Galafold (migalastat)

| Zmiana nukleotydu | Zmiana nukleotydu | Zmiana sekwencji białkowej |
|---|--|----------------------------|
| c.426C>G | c.C426G | C142W |
| c.427G>C | c.G427C | A143P |
| c.439G>A lub c.439G>C | c.G439A lub c.G439C | G147R |
| c.440G>A | c.G440A | G147E |
| c.443G>A | c.G443A | S148N |
| c.442A>C lub c.444T>A lub c.444T>G | c.A442C lub c.T444A lub c.T444G | S148R |
| c.453C>G lub c.453C>A | c.C453G lub c.C453A | Y151X |
| c.456C>A lub c.456C>G | c.C456A lub c.C456G | Y152X |
| c.463G>C | c.G463C | D155H |
| c.467C>A | c.C467A | A156D |
| c.469C>T | c.C469T | Q157X |
| c.484T>C lub c.484T>A | c.T484C lub c.T484A | W162R |
| c.485G>A lub c.486G>A | c.G485A lub c.G486A | W162X |
| c.485G>T | c.G485T | W162L |
| c.486G>C lub c.486G>T | c.G486C lub c.G486T | W162C |
| c.488G>T | c.G488T | G163V |
| c.491T>G | c.T491G | V164G |
| c.493G>T | c.G493T | D165Y |
| c.494A>T | c.A494T | D165V |
| c.500T>A | c.T500A | L167Q |
| c.500T>C | c.T500C | L167P |
| c.503A>G | c.A503G | K168R |
| c.504A>C lub c.504A>T | c.A504C lub c.A504T | K168N |
| c.508G>A | c.G508A | D170N |
| c.508G>C | c.G508C | D170H |
| c.509A>G | c.A509G | D170G |
| c.509A>T | c.A509T | D170V |
| c.511G>C | c.G511C | G171R |
| c.511G>T | c.G511T | G171C |
| c.512G>A | c.G512A | G171D |
| c.514T>G | c.T514G | C172G |
| c.514T>C | c.T514C | C172R |
| c.514T>A lub c.515G>C | c.T514A lub c.G515C | C172S |
| c.515G>T | c.G515T | C172F |
| c.515G>A | c.G515A | C172Y |
| c.516T>G | c.T516G | C172W |
| c.519C>A lub c.519C>G | c.C519A lub c.C519G | Y173X |
| c.522T>A | c.T522A | C174X |
| c.523G>A | c.G523A | D175N |
| c.530T>A | c.T530A | L177X |
| c.547G>A (domniemane miejsce splicingu) | c.G547A (domniemane miejsce splicingu) | NIEZNANA (G183S) |
| c.548G>T | c.G548T | G183V |
| c.552T>A lub c.552T>G | c.T552A lub c.T552G | Y184X |
| c.553A>T | c.A553T | K185X |
| c.557A>C | c.A557C | H186P |
| c.560T>G | c.T560G | M187R |
| c.572T>C | c.T572C | L191P |
| c.588A>T lub c.588A>C | c.A588T lub c.A588C | R196S |

Tabela 3: Mutacje niewrażliwe na Galafold (migalastat)

| Zmiana nukleotydu | Zmiana nukleotydu | Zmiana sekwencji białkowej |
|---|--|----------------------------|
| c.601T>C | c.T601C | S201P |
| c.604T>C | c.T604C | C202R |
| c.605G>A | c.G605A | C202Y |
| c.606T>G | c.T606G | C202W |
| c.607G>A | c.G607A | E203K |
| c.610T>C lub c.610T>A | c.T610C lub c.T610A | W204R |
| c.611G>A lub c.612G>A | c.G611A lub c.G612A | W204X |
| c.612G>T lub c.612G>C | c.G612T lub c.G612C | W204C |
| c.614C>G | c.C614G | P205R |
| c.617T>C | c.T617C | L206P |
| c.620A>G | c.A620G | Y207C |
| c.626G>A | c.G626A | W209X |
| c.634C>T | c.C634T | Q212X |
| c.639G>A (domniemane miejsce splicingu) | c.G639A (domniemane miejsce splicingu) | NIEZNANA |
| c.[644A>G; 811G>A] | c.A644G/G811A | N215S/G271S |
| c.[644A>G; 811G>A; 937G>T] | c.A644G/G811A/G937T | N215S/G271S/D313Y |
| c.648T>A lub c.648T>G | c.T648A lub c.T648G | Y216X |
| c.658C>T | c.C658T | R220X |
| c.661C>T | c.C661T | Q221X |
| c.666C>A lub c.666C>G | c.C666A lub c.C666G | Y222X |
| c.667T>G | c.T667G | C223G |
| c.667T>C | c.T667C | C223R |
| c.668G>A | c.G668A | C223Y |
| c.670A>G | c.A670G | N224D |
| c.674A>G | c.A674G | H225R |
| c.676T>C lub c.676T>A | c.T676C lub c.T676A | W226R |
| c.677G>A lub c.678G>A | c.G677A lub c.G678A | W226X |
| c.678G>T lub c.678G>C | c.G678T lub c.G678C | W226C |
| c.679C>T | c.C679T | R227X |
| c.680G>A | c.G680A | R227Q |
| c.680G>C | c.G680C | R227P |
| c.688G>A | c.G688A | A230T |
| c.691G>A | c.G691A | D231N |
| c.692A>G | c.A692G | D231G |
| c.692A>T | c.A692T | D231V |
| c.695T>G | c.T695G | I232S |
| c.700G>T | c.G700T | D234Y |
| c.701A>T | c.A701T | D234V |
| c.702T>G lub c.702T>A | c.T702G lub c.T702A | D234E |
| c.704C>A | c.C704A | S235Y |
| c.704C>G | c.C704G | S235C |
| c.704C>T | c.C704T | S235F |
| c.706T>C lub c.706T>A | c.T706C lub c.T706A | W236R |
| c.707G>A lub c.708G>A | c.G707A lub c.G708A | W236X |
| c.707G>T | c.G707T | W236L |
| c.708G>C lub c.708G>T | c.G708C lub c.G708T | W236C |
| c.712A>C lub c.714T>A lub c.714T>G | c.A712C lub c.T714A lub c.T714G | S238R |

Tabela 3: Mutacje niewrażliwe na Galafold (migalastat)

| Zmiana nukleotydu | Zmiana nukleotydu | Zmiana sekwencji białkowej |
|---|---|----------------------------|
| c.718A>T | c.A718T | K240X |
| c.734G>A lub c.735G>A | c.G734A lub c.G735A | W245X |
| c.734G>T | c.G734T | W245L |
| c.739T>C | c.T739C | S247P |
| c.748C>T | c.C748T | Q250X |
| c.751G>T | c.G751T | E251X |
| c.755G>C | c.G755C | R252T |
| c.770C>A | c.C770A | A257D |
| c.778G>C lub c.778G>A | c.G778C lub c.G778A | G260R |
| c.782G>A | c.G782A | G261D |
| c.782G>T | c.G782T | G261V |
| c.784T>A lub c.784T>C | c.T784A lub c.T784C | W262R |
| c.785G>A lub c.786G>A | c.G785A lub c.G786A | W262X |
| c.785G>T | c.G785T | W262L |
| c.786G>C lub c.786G>T | c.G786C lub c.G786T | W262C |
| c.789T>A lub c.789T>G | c.T789A lub c.T789G | N263K |
| c.790G>T; c.805G>A | c.G790T/G805A | D264Y/V269M |
| c.791A>C | c.A791C | D264A |
| c.791A>T | c.A791T | D264V |
| c.793C>T | c.C793T | P265S |
| c.794C>G | c.C794G | P265R |
| c.796G>C | c.G796C | D266H |
| c.796G>T | c.G796T | D266Y |
| c.796G>A | c.G796A | D266N |
| c.797A>C | c.A797C | D266A |
| c.797A>G | c.A797G | D266G |
| c.797A>T | c.A797T | D266V |
| c.798T>A lub c.798T>G | c.T798A lub c.T798G | D266E |
| c.800T>G | c.T800G | M267R |
| c.801G>A (domniemane miejsce splicingu) | c. G801A (domniemane miejsce splicingu) | NIEZNANA (M267I) |
| c.803T>C | c.T803C | L268S |
| c.806T>A | c.T806A | V269E |
| c.[806T>G; 937G>T] | c.T806G/G937T | V269G/D313Y |
| c.808A>T | c.A808T | I270F |
| c.811G>T | c.G811T | G271C |
| c.812G>T | c.G812T | G271V |
| c.815A>G | c.A815G | N272S |
| c.816C>A lub c.816C>G | c.C816A lub c.C816G | N272K |
| c.817T>C lub c.819T>A lub c.819T>G | c.T817C lub c.T819A lub c.T819G | F273L |
| c.820G>A | c.G820A | G274S |
| c.820G>T | c.G820T | G274C |
| c.821G>T | c.G821T | G274V |
| c.823C>T | c.C823T | L275F |
| c.824T>A | c.T824A | L275H |
| c.826A>G | c.A826G | S276G |
| c.826A>T | c.A826T | S276C |
| c.830G>A lub c.831G>A | c.G830A lub c.G831A | W277X |
| c.835C>T | c.C835T | Q279X |

Tabela 3: Mutacje niewrażliwe na Galafold (migalastat)

| Zmiana nukleotydu | Zmiana nukleotydu | Zmiana sekwencji białkowej |
|-----------------------|---------------------|----------------------------|
| c.835C>A | c.C835A | Q279K |
| c.836A>G | c.A836G | Q279R |
| c.837G>C lub c.837G>T | c.G837C lub c.G837T | Q279H |
| c.838C>T | c.C838T | Q280X |
| c.845C>A | c.C845A | T282N |
| c.847C>T | c.C847T | Q283X |
| c.848A>C | c.A848C | Q283P |
| c.848A>G | c.A848G | Q283R |
| c.853G>C | c.G853C | A285P |
| c.854C>A | c.C854A | A285D |
| c.859T>C lub c.859T>A | c.T859C lub c.T859A | W287R |
| c.859T>G | c.T859G | W287G |
| c.860G>A lub c.861G>A | c.G860A lub c.G861A | W287X |
| c.861G>C lub c.861G>T | c.G861C lub c.G861T | W287C |
| c.863C>A | c.C863A | A288D |
| c.865A>T | c.A865T | I289F |
| c.871G>C | c.G871C | A291P |
| c.874G>A | c.G874A | A292T |
| c.874G>C | c.G874C | A292P |
| c.875C>T | c.C875T | A292V |
| c.877C>G | c.C877G | P293A |
| c.877C>T | c.C877T | P293S |
| c.878C>A | c.C878A | P293H |
| c.878C>T | c.C878T | P293L |
| c.881T>G lub c.881T>A | c.T881G lub c.T881A | L294X |
| c.890C>G | c.C890G | S297C |
| c.890C>T | c.C890T | S297F |
| c.892A>C | c.A892C | N298H |
| c.894T>G lub c.894T>A | c.T894G lub c.T894A | N298K |
| c.896A>G | c.A896G | D299G |
| c.899T>A | c.T899A | L300H |
| c.901C>T | c.C901T | R301X |
| c.916C>T | c.C916T | Q306X |
| c.929T>G | c.T929G | L310R |
| c.931C>T | c.C931T | L311F |
| c.932T>C | c.T932C | L311P |
| c.932T>G | c.T932G | L311R |
| c.934C>T | c.C934T | Q312X |
| c.935A>C | c.A935C | Q312P |
| c.947T>A | c.T947A | V316E |
| c.949A>T | c.A949T | I317F |
| c.950T>A | c.T950A | I317N |
| c.950T>G | c.T950G | I317S |
| c.958A>T | c.A958T | N320Y |
| c.960T>G lub c.960T>A | c.T960G lub c.T960A | N320K |
| c.961C>G | c.C961G | Q321E |
| c.961C>T | c.C961T | Q321X |
| c.963_964GG>CA | c.G963C/G964A | Q321H/D322N |
| c.974G>A | c.G974A | G325D |
| c.979C>A | c.C979A | Q327K |

Tabela 3: Mutacje niewrażliwe na Galafold (migalastat)

| Zmiana nukleotydu | Zmiana nukleotydu | Zmiana sekwencji białkowej |
|--------------------------|-----------------------|----------------------------|
| c.982G>A lub c.982G>C | c.G982A lub c.G982C | G328R |
| c.982G>T | c.G982T | G328W |
| c.983G>A | c.G983A | G328E |
| c.983G>T | c.G983T | G328V |
| c.988C>T | c.C988T | Q330X |
| c.997C>T | c.C997T | Q333X |
| c.998A>G | c.A998G | Q333R |
| c.1012G>T | c.G1012T | E338X |
| c.1016T>G | c.T1016G | V339G |
| c.1018T>C lub c.1018T>A | c.T1018C lub c.T1018A | W340R |
| c.1019G>C | c.G1019C | W340S |
| c.1019G>A lub c.1020G>A | c.G1019A lub c.G1020A | W340X |
| c.1021G>A | c.G1021A | E341K |
| c.1021G>T | c.G1021T | E341X |
| c.1023A >C lub c.1023A>T | c.A1023C lub c.A1023T | E341D |
| c.1024C>G | c.C1024G | R342G |
| c.1024C>T | c.C1024T | R342X |
| c.1025G>A | c.G1025A | R342Q |
| c.1025G>C | c.G1025C | R342P |
| c.1025G>T | c.G1025T | R342L |
| c.1031T>C | c.T1031C | L344P |
| c.1034C>G lub c.1034C>A | c.C1034G lub c.C1034A | S345X |
| c.1042G>C | c.G1042C | A348P |
| c.1045T>C lub c.1045T>A | c.T1045C lub c.T1045A | W349R |
| c.1046G>A lub c.1047G>A | c.G1046A lub c.G1047A | W349X |
| c.1048G>C | c.G1048C | A350P |
| c.1054G>C | c.G1054C | A352P |
| c.1055C>A | c.C1055A | A352D |
| c.1058T>G | c.T1058G | M353R |
| c.1065C>A lub c.1065C>G | c.C1065A lub c.C1065G | N355K |
| c.1069C>T | c.C1069T | Q357X |
| c.1072G>A | c.G1072A | E358K |
| c.1081G>T | c.G1081T | G361X |
| c.1081G>A lub c.1081G>C | c.G1081A lub c.G1081C | G361R |
| c.1088G>C | c.G1088C | R363P |
| c.1095T>A lub c.1095T>G | c.T1095A lub c.T1095G | Y365X |
| c.1115T>A | c.T1115A | L372Q |
| c.1115T>C | c.T1115C | L372P |
| c.1115T>G | c.T1115G | L372R |
| c.1117G>C | c.G1117C | G373R |
| c.1118G>A | c.G1118A | G373D |
| c.1124_1129del | c.1124_1129del | G375_V376del |
| c.1129_1140dup | c.1129_1140dup | A377_P380dup |
| c.1130C>A | c.C1130A | A377D |
| c.1132T>C | c.T1132C | C378R |
| c.1133G>A | c.G1133A | C378Y |
| c.1144T>C | c.T1144C | C382R |
| c.1145G>A | c.G1145A | C382Y |
| c.1146C>G | c.C1146G | C382W |

Tabela 3: Mutacje niewrażliwe na Galafold (migalastat)

| Zmiana nukleotydu | Zmiana nukleotydu | Zmiana sekwencji białkowej |
|---------------------------------------|------------------------------------|----------------------------|
| c.1147T>C lub c.1149C>G lub c.1149C>A | c.T1147C lub c.C1149G lub c.C1149A | F383L |
| c.1151T>A | c.T1151A | I384N |
| c.1153A>C | c.A1153C | T385P |
| c.1156C>T | c.C1156T | Q386X |
| c.1157A>C | c.A1157C | Q386P |
| c.1163T>C | c.T1163C | L388P |
| c.1165C>G | c.C1165G | P389A |
| c.1166C>G | c.C1166G | P389R |
| c.1166C>T | c.C1166T | P389L |
| c.1181_1183dup | c.1181_1183dup | L394_G395insV |
| c.1187T>A | c.T1187A | F396Y |
| c.1192G>T | c.G1192T | E398X |
| c.1193A>C | c.A1193C | E398A |
| c.1196G>A lub c.1197G>A | c.G1196A lub c.G1197A | W399X |
| c.1196G>C | c.G1196C | W399S |
| c.1202C>G lub c.1202C>A | c.C1202G lub c.C1202A | S401X |
| c.1215T>A | c.T1215A | S405R |
| c.1217A>G | c.A1217G | H406R |
| c.1219A>G | c.A1219G | I407V |
| c.1220T>A | c.T1220A | I407K |
| c.1220T>G | c.T1220G | I407R |
| c.1226_1231del | c.1226_1231del | p.409_410delinsR |
| c.1228A>C | c.A1228C | T410P |
| c.1229C>A | c.C1229A | T410K |
| c.1241T>C | c.T1241C | L414S |
| c.1243C>T | c.C1243T | L415F |
| c.1244T>C | c.T1244C | L415P |
| c.1246C>T | c.C1246T | Q416X |
| c.1247A>C | c.A1247C | Q416P |
| c.1247_1248CT>AA | c.C1247A/T1248A | L417K |
| c.1250T>G | c.T1250G | L417R |
| c.1250T>C | c.T1250C | L417P |
| c.1288T>C | c.T1288C | X430Q |
| g.941_5845del | c.1-179_369+577del | p.?(Exon1_2del) |
| g.?_?del | c.?_? | NIEZNANA (del Exon1_?) |
| c.18delA | c.18delA | p.P6fs*114 |
| c.26delA | c.26delA | p.H9Lfs*111 |
| c.32delG | c.32delG | p.G11Afs*109 |
| c.33delC | c.33delC | p.G11fs*109 |
| c.34_42del | c.34_42del | p.C12_L14del |
| c.34_57del | c.34_57del | p.C12_L19del |
| c.35_47del | c.35_47del | p.C12Ffs*104 |
| c.42_48delTGCGCTT | c.42_48delTGCGCTT | p.L14Sfs*12 |
| c.58_72del | c.58_72del | p.A20_W24del |
| c.58_83del | c.58_83del | p.A20_G28delfs*2 |
| c.85dupG | c.85dupG | p.A29Gfs*1 |
| c.89delG | c.89delG | p.R30Kfs*89 |
| c.123delC | c.123delC | p.T41fs*79 |
| c.123_126dupCATG | c.123_126dupCATG | p.G43Hfs*13 |

Tabela 3: Mutacje niewrażliwe na Galafold (migalastat)

| Zmiana nukleotydu | Zmiana nukleotydu | Zmiana sekwencji białkowej |
|------------------------|--------------------------------|------------------------------------|
| c.124_125del | c.124_125del | p.M42Gfs*12 |
| c.125_137del | c.125_137del | p.M42Tfs*74 |
| c.147_148insCCC | c.147_148insCCC | p.49insP |
| c.147_148insCGC | c.147_148insCGC | p.R49ins |
| c.154delT | c.154delT | p.C52Afs*68 |
| c.157_160delAACC | c.157_160delAACC | p.C52fs*67 |
| c.162delT | c.162delT | p.L54fs*66 |
| c.172delG | c.172delG | p.E58Kfs*61 |
| c.181_182dupA | c.181_182dupA | p.D61Efs*5 |
| c.184delT | c.184delT | p.S62Pfs*58 |
| c.186delC | c.186delC | p.S62fs*58 |
| g.2594_10904dup | c.195-2500_999+197dup | NIEZNANA |
| g.3422_6041delinsCG | c.194+2049_369+773del2620insCG | NIEZNANA |
| g.?_?del | c.195-?_547+?del | NIEZNANA (del Exon2_3?) |
| g.?_?dup | c.?_?dup | NIEZNANA (Exon2_4dup?) |
| g.2934_6378del | c.194+1561_370-891del | NIEZNANA (E66_Y123del; del Exon2?) |
| g.3396_6012del | c.194+2023_370-1257del | NIEZNANA (E66_Y123del; del Exon2?) |
| g.3260_6410del | c.194+1887_370-859del | NIEZNANA (E66_Y123del; del Exon2?) |
| g.2979_6442del | c.194+1606_369+1174del | NIEZNANA (E66_Y123del; del Exon2) |
| c.210insT | c.210insT | p.E71X |
| c.214delA | c.214delA | p.M72Wfs*47 |
| c.256delT | c.256delT | p.Y88Mfs*42 |
| g.5052_5079del28 | g.5052_5079del28 | NIEZNANA |
| g.5106_5919delins231 | c.207_369+651del814ins231 | NIEZNANA (del Exon2?) |
| c.259_276del | c.259_276del | p.87_92del |
| c.267_268dupCT | c.267_268dupCT | p.C90Sfs*31 |
| c.270delC | c.270delC | p.C90X |
| c.281_286delinsT | c.281_286delinsT | p.C94Ffs*26 |
| c.290delC | c.290delC | p.A97Vfs*22 |
| c.297_298del | c.297_298del | p.Q99fs*22 |
| c.297_300delAAGA | c.297_300delAAGA | p.Q99fs*19 |
| c.305delC | c.305delC | p.S102X |
| c.317_327del | c.317_327del | p.S102fs*16 |
| c.323_324insCAGA | c.323_324insCAGA | p.D109Rfs*14 |
| c.336del18 | c.336del18 | p.113del6aa |
| c.354_368del | c.354_368del | p.Q119_Y123del |
| c.358del6 | c.358del6 | p.120del2aa/L120H |
| c.363delT | c.363delT | p.A121fs*8 |
| g.5271_9366del4096insT | c.369+3_639+954del3129insT | NIEZNANA (del Exon3 oraz 4?) |
| g.6009_9741del | c.369+741_640-390del | NIEZNANA (del Exon3 oraz 4?) |
| g.6547_9783del | c.369+1279_640-348del | NIEZNANA (del Exon3 oraz 4?) |
| g.6736_11545del | c.370-533_c.1290+277del | NIEZNANA (del Exon3_7?) |

Tabela 3: Mutacje niewrażliwe na Galafold (migalastat)

| Zmiana nukleotydu | Zmiana nukleotydu | Zmiana sekwencji białkowej |
|--|--|-------------------------------|
| g.7086_7487del | c.370-183_547+41del | NIEZNANA (del Exon3?) |
| g.>5.5kbdel to 3UTR | c.?_?del | NIEZNANA (delExon3_3'UTR?) |
| c.[374A>T; 383G>A] | c.A374T/G383A | H125L/G128E |
| c.402delT | c.402delT | p.Y134X |
| c.409delG | c.409delG | p.V137Lfs*27 |
| c.413dupG | c.413dupG | p.G138fs*2 |
| c.421delA | c.421delA | p.T141Pfs*23 |
| c.426dupC | c.426dupC | p.A143Rfs*13 |
| c.452delA | c.452delA | p.Y151Sfs*13 |
| c.457_459del | c.457_459del | p.153delD |
| c.477delT | c.477delT | p.F159Lfs*5 |
| c.486_498del | c.486_498del | p.W162Cfs*1 |
| c.512delG | c.512delG | p.G171Vfs*19 |
| c.516insGAC | c.516insGAC | p.152insD |
| c.520delT | c.520delT | p.C174Vfs*17 |
| c.560delT | c.560delT | p.M187Sfs*3 |
| c.568delG | c.568delG | p.A190Pfs*1 |
| c.590delG | c.590delG | p.S197Tfs*42 |
| c.[604T>C; 644A>G] | c.T604C/A644G | p.C202R/N215S |
| c.606delT | c.606delT | p.C202Wfs*37 |
| c.613_621del | c.613_621del | p.205_207del |
| c.614delC | c.614delC | p.P205Lfs*34 |
| c.618_619del | c.618_619del | p.L206fs*24 |
| c.621dupT | c.621dupT | p.M208Yfs*24 |
| g.?_?del | c.?_?del | NIEZNANA (del Exon5_??) |
| g.[10237_11932del; 11933_12083inv; 12084_12097del] | g.[10237_11932del; 11933_12083inv; 12084_12097del] | NIEZNANA |
| c.646dupT | c.646dupT | p.Y216Lfs*15 |
| c.646delT | c.646delT | p.Y216Ifs*23 |
| c.650_663dup14 | c.650_663dup14 | p.Q221fs*23 |
| c.672_673ins37 | c.672_673ins37 | p.H225Tfs*18 |
| c.674_732del | c.674_732del | p.H225Lfs*5 |
| c.678delG | c.678delG | p.A230Lfs*9 |
| c.700_702del | c.700_702del | p.D234del |
| c.715_717del | c.715_717del | p.delI239 |
| c.716dupT | c.716dupT | p.I239fs*10 |
| c.718_719del | c.718_719del | p.K240Efs*8 |
| c.719dupA | c.719dupA | p.K240fs*9 |
| c.722delG | c.722delG | p.S241Ifs*27 |
| c.723dupT | c.723dupT | p.I242Yfs*8 |
| c.736_739delinsCAA | c.736_739delinsCAA | p.T246Qfs*21 |
| c.732delC | c.732delC | p.D244fs*24 |
| c.741ins9 | c.741ins9 | p.247ins3 |
| c.744delT | c.744delT | p.F248Lfs*20 |
| c.744_745del | c.744_745del | p.F248Lfs*6 |
| c.746_747del | c.746_747del | p.N249Tfs*5 |
| c.756delA | c.756delA | p.I253Vfs*14 |
| c.759delT | c.759delT | p.I253Mfs*15 |

Tabela 3: Mutacje niewrażliwe na Galafold (migalastat)

| Zmiana nukleotydu | Zmiana nukleotydu | Zmiana sekwencji białkowej |
|---------------------|---------------------|----------------------------|
| c.760dupG | c.760dupG | p.V254Gfs*1 |
| c.761_762del | c.761_762del | p.V254Gfs*9 |
| c.774_775del | c.774_775del | p.G258fx*5 |
| c.777delA | c.777delA | p.P259fs*9 |
| c.782dupG | c.782dupG | p.G261fs*3 |
| c.802-2_802-3delCA | c.802-2_802-3delCA | NIEZNANA |
| c.803_806delTAGT | c.803_806delTAGT | p.L268X |
| c.807delG | c.807delG | p.V269fs*12 |
| c.833dupA | c.833dupA | p.N278Kfs*20 |
| c.833delA | c.833delA | p.N278Ifs*3 |
| c.833_845del | c.833_845del | p.W277fs*34 |
| c.838_849del | c.838_849del | p.Q280_283del |
| c.841_844delGTAA | c.841_844delGTAA | p.Q280fs*34 |
| c.842_844del | c.842_844del | p.V281AdelT282 |
| c.848_851delAGAT | c.848_851delAGAT | Q283Rfs*33 |
| c.858_863delinsTTGG | c.858_863delinsTTGG | p.W287fs*9 |
| c.863delC | c.863delC | p.A288Vfs*29 |
| c.881delT | c.881delT | p.L294Yfs*22 |
| c.891dupT | c.891dupT | p.N298X |
| c.892_893insT | c.892_893insT | p.N298Ifs*1 |
| c.893_894insG | c.893_894insG | p.N298Kfs*1 |
| c.902dupG | c.902dupG | p.R301fs*13 |
| c.909_918del | c.909_918del | p.I303Mfx*10 |
| c.914delC | c.914delC | p.P305Lfs*11 |
| c.931delC | c.931delC | p.L311Ffs*5 |
| c.941_961del | c.941_961del | p.D315_Q321del |
| c.946delG | c.946delG | p.V316X |
| c.946_954dup | c.946_954dup | p.V316_A318dup |
| c.950_954dupTTGCC | c.950_954dupTTGCC | p.A318fs*31 |
| c.972delG | c.972delG | p.G325Afs*21 |
| c.974dupG | c.974dupG | p.G325fs*7 |
| c.986delA | c.986delA | p.Y329Sfs*18 |
| c.988delC | c.988delC | p.Q330Sfs*17 |
| c.946_966del | c.946_966del | p.V316_D322del |
| c.994delA | c.994delA | p.R332Dfs*15 |
| c.994dupA | c.994dupA | p.R332Kfs*5 |
| c.996_999del | c.996_999del | p.R332fs*14 |
| c.997dupC | c.997dupC | p.Q333Pfs*5 |
| c.1011_1029del | c.1011_1029del | p.F337fs*4 |
| c.1017_1020delins24 | c.1017_1020delins24 | p.V339fs*7 |
| c.1017_1027del | c.1017_1027del | p.V339fs*5 |
| c.1021delG | c.1021delG | p.E341Nfs*6 |
| c.1025delG | c.1025delG | p.R342Hfs*5 |
| c.1028delC | c.1028delC | p.343Lfs*3 |
| c.1029_1030delTC | c.1029_1030delTC | p.P343fs*29 |
| c.1030_1031insT | c.1030_1031insT | p.L344fs*30 |
| c.1033_1034del | c.1033_1034del | p.S345Rfs*28 |
| c.1037delG | c.1037delG | p.G346Afs*1 |
| c.1040dupT | c.1040dupT | p.L347Ffs*27 |
| c.1041dupA | c.1041dupA | p.L347fs*27 |

Tabela 3: Mutacje niewrażliwe na Galafold (migalastat)

| Zmiana nukleotydu | Zmiana nukleotydu | Zmiana sekwencji białkowej |
|---------------------|---------------------|----------------------------|
| c.1042dupG | c.1042dupG | p.A348Gfs*26 |
| c.1043_1044insG | c.1043_1044insG | p.A348fs*26 |
| c.1049delC | c.1049delC | p.A350Vfs*1 |
| c.1055_1056delCT | c.1055_1056delCT | p.A352Dfs*20 |
| c.1055_1057dup | c.1055_1057dup | p.353InsT |
| c.1057_1058del | c.1057_1058del | p.M353Dfs*20 |
| c.1072_1074del | c.1072_1074del | p.358delE |
| c.1074_1075del | c.1074_1075del | p.E358Dfs*15 |
| c.1077delT | c.1077delT | p.I359Mfs*31 |
| c.1081_1100del | c.1081_1100del | p.G360fs*7 |
| c.1086_1098del | c.1086_1098del | p.P362fs*24 |
| c.1088delG | c.1088delG | p.R363Pfs*27 |
| c.1091_1092del | c.1091_1092del | p.S364Lfs*9 |
| c.1093dupT | c.1093dupT | p.Y365Lfs*9 |
| c.1095delT | c.1095delT | p.Y365X |
| c.1096_1100del | c.1096_1100del | p.Y365fs*7 |
| c.1102delG | c.1102delG | p.A368Qfs*21 |
| c.1102delGinsTTATAC | c.1102delGinsTTATAC | p.A368delinsFYfs*23 |
| c.1114_1115insTCCC | c.1114_1115insTCCC | p.G373Pfs*1 |
| c.1122_1125del | c.1122_1125del | p.K374fs*15 |
| c.1123_1175del | c.1123_1175del | p.G375_R392del |
| c.1139delC | c.1139delC | p.380Lfs*10 |
| c.1145_1149del | c.1145_1149del | p.C382Yfs*14 |
| c.1146_1148del | c.1146_1148del | p.383delF |
| c.1151_1152delinsAT | c.1151_1152delinsAT | p.I384N |
| c.1156_1157del | c.1156_1157del | p.Q386Afs*10 |
| c.1167dupT | c.1167dupT | p.P389fs*9 |
| c.1168insT | c.1168insT | p.V390fs*9 |
| c.1176_1179del | c.1176_1179del | p.R392Sfs*1 |
| c.1177_1178del | c.1177_1178del | p.K393Afs*4 |
| c.1181_1192del | c.1181_1192del | p.L394_E398delinsQ |
| c.1187dupT | c.1187dupT | p.F396fs*2 |
| c.1187delT | c.1187delT | p.F396Sfs*7 |
| c.1188delC | c.1188delC | p.F396fs*7 |
| c.1193_1196delAATG | c.1193_1196delAATG | p.E398Gfs*3 |
| c.1201dupT | c.1201dupT | p.S401Ffs*49 |
| c.1202dupC | c.1202dupC | p.R402Kfs*48 |
| c.1208delT | c.1208delT | p.L403X |
| c.1208ins21 | c.1208ins21 | NIEZNANA |
| c.1209_1211del | c.1209_1211del | p.404delR |
| c.1223delA | c.1223delA | p.N408Ifs*9 |
| c.1235_1236del | c.1235_1236del | p.T412Sfs*37 |
| c.1277_1278del | c.1277_1278del | p.K426Rfs*23 |
| c.1281_1282insCTTA | c.1281_1282insCTTA | p.L429Ifs*21 |
| c.1284_1287del | c.1284_1287del | p.L428Ffs*23 |
| IVS1+2T>C | c.194+2T>C | NIEZNANA |
| IVS1+39delAT | c.194+39delAT | NIEZNANA |
| IVS1-1G>A | c.195-1G>A | NIEZNANA |
| IVS1-1G>T | c.195-1G>T | NIEZNANA |

Tabela 3: Mutacje niewrażliwe na Galafold (migalastat)

| Zmiana nukleotydu | Zmiana nukleotydu | Zmiana sekwencji białkowej |
|------------------------|----------------------------|----------------------------|
| IVS1-2A>G | c.195-2A>G | NIEZNANA |
| IVS1-2A>G; IVS1-49T>C | c.[195-2A>G; 195-49T>C] | NIEZNANA |
| IVS2+1G>A | c.369+1G>A | NIEZNANA |
| IVS2+1G>T | c.369+1G>T | NIEZNANA |
| IVS2+2T>G | c.369+2T>G | NIEZNANA |
| IVS2-2A>G | c.370-2A>G | NIEZNANA |
| IVS3+1G>A | c.547+1G>A | NIEZNANA |
| IVS3+1G>C | c.547+1G>C | NIEZNANA |
| IVS3-162A>T | c.548-162A>T | NIEZNANA |
| IVS3-2A>G | c.548-2A>G | NIEZNANA |
| IVS3-1G>A | c.548-1G>A | NIEZNANA |
| IVS3-1G>C | c.548-1G>C | NIEZNANA |
| IVS3-1G>T | c.548-1G>T | NIEZNANA |
| IVS4+1G>A | c.639+1G>A | NIEZNANA |
| IVS4+1G>C | c.639+1G>C | NIEZNANA |
| IVS4+4A>T | c.639+4A>T | NIEZNANA |
| IVS4+861C>T | c.639+861C>T | NIEZNANA |
| IVS4+919G>A | c.639+919G>A | NIEZNANA |
| IVS4-859C>T | c.640-859C>T | NIEZNANA |
| IVS4-11T>A | c.640-11T>A | NIEZNANA |
| IVS4-3C>G | c.640-3C>G | NIEZNANA |
| IVS4-2A>T | c.640-2A>T | NIEZNANA |
| IVS4-1G>A | c.640-1G>A | NIEZNANA |
| IVS4-1G>T | c.640-1G>T | NIEZNANA |
| IVS5+2T>C | c.801+2T>C | NIEZNANA |
| IVS5+3A>G | c.801+3A>G | NIEZNANA |
| IVS5+3A>T | c.801+3A>T | NIEZNANA |
| IVS5+4A>G | c.801+4A>G | NIEZNANA |
| IVS5-2A>G | c.802-2A>G | NIEZNANA |
| IVS6+1G>T | c.999+1G>T | NIEZNANA |
| IVS6+2T>C | c.999+2T>C | NIEZNANA |
| IVS6-2A>G | c.1000-2A>G | NIEZNANA |
| IVS6-2A>T | c.1000-2A>T | NIEZNANA |
| IVS6-1G>A | c.1000-1G>A | NIEZNANA |
| IVS6-1G>C | c.1000-1G>C | NIEZNANA |
| IVS6-10G>A; IVS6-22C>T | c.[1000-10G>A; 1000-22C>T] | NIEZNANA |

NP GAL 0719

Nie badano wszystkich mutacji.

Efekty farmakodynamiczne

W badaniach farmakodynamicznych II fazy leczenie produktem Galafold powodowało najczęściej wzrost aktywności endogennej α -Gal A w krwinkach białych, jak również w skórze i nerkach u większości pacjentów. U pacjentów z wrażliwymi mutacjami poziom GL-3 w moczu i śródmiąższowych naczyniach włosowatych w nerkach miał tendencje do spadku.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania produktu Galafold oceniano w dwóch głównych badaniach III fazy i w dwóch przedłużeniach badania prowadzonych metodą otwartej próby (OLE). Wszyscy pacjenci otrzymywali zalecaną dawkę produktu Galafold wynoszącą 123 mg co drugi dzień.

Pierwsze badanie III fazy (ATTRACT) było randomizowanym, prowadzonym metodą otwartej próby badaniem z aktywnym komparatorem, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu Galafold w porównaniu z enzymatyczną terapią zastępczą (ERT) (agalzydaza beta, agalzydaza alfa) u 52 pacjentów płci męskiej i żeńskiej z chorobą Fabry`ego, którzy stosowali ERT przed włączeniem do badania i u których występowały wrażliwe mutacje (badanie z osobami stosującymi wcześniej ERT). Badanie zostało podzielone na dwa okresy. W pierwszym okresie (18-miesięcznym) pacjenci stosujący wcześniej ERT zostali losowo przydzieleni do grupy przechodzącej z ERT na produkt Galafold lub grupy nadal stosującej ERT. Drugi okres stanowiła opcjonalna 12-miesięczna kontynuacja badania prowadzona metodą otwartej próby, podczas której wszyscy pacjenci otrzymywali produkt Galafold.

Drugie badanie III fazy (FACETS) było trwającym 6 miesięcy, randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby badaniem z grupą kontrolną przyjmującą placebo (do 6. miesiąca) z 18-miesięcznym okresem leczenia metodą otwartej próby w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu Galafold u 50 pacjentów płci męskiej i żeńskiej z chorobą Fabry`ego, którzy nie otrzymywali wcześniej ERT lub otrzymywali ERT, ale przegrali je na co najmniej 6 miesięcy i u których występowały wrażliwe mutacje (badanie z osobami niestosującymi ERT).

Pierwsze badanie OLE (AT1001-042) objęło pacjentów z badań II i III fazy i zostało ukończone. Średni zakres ekspozycji na dawkę produktu Galafold dostępną w obrocie w wysokości 123 mg co drugi dzień u pacjentów, którzy ukończyli badanie AT1001-041 wynosiła 3,57 (\pm 1,23) lat (n=85). Maksymalna ekspozycja wyniosła 5,6 lat.

Drugie badanie OLE (AT1001-042) objęło pacjentów przeniesionych zarówno z badania OLE AT1001-041, jak i bezpośrednio z badania III fazy ATTRACT, i nadal trwa.

Czynność nerek

W badaniu u osób stosujących wcześniej ERT czynność nerek pozostawała stabilna przez okres do 18 miesięcy leczenia produktem Galafold. Średni wskaźnik zmiany $eGFR_{CKD-EPI}$ w ujęciu rocznym wyniósł -0,40 ml/min/1,73 m² (95% CI: -2,272, 1,478; n=34) w grupie przyjmującej Galafold w porównaniu z -1,03 ml/min/1,73 m² (95% CI: -3,636, 1,575; n=18) w grupie ERT. Średni wskaźnik zmiany $eGFR_{CKD-EPI}$ od wartości początkowej w ujęciu rocznym u pacjentów leczonych przez 30 miesięcy produktem Galafold wyniósł -1,72 ml/min/1,73 m² (95% CI: -2,653, -0,782; n=31).

W badaniu osób niestosujących ERT i w przedłużeniu badania prowadzonym metodą otwartej próby czynność nerek pozostawała stabilna przez maksymalnie 5 lat leczenia produktem Galafold. Średnio po 3,4 latach leczenia średni wskaźnik zmiany $eGFR_{CKD-EPI}$ w ujęciu rocznym wynosił -0,74 ml/min/1,73 m² (95% CI: -1,89, 0,40, n=41). Nie obserwowano istotnych klinicznie różnic w trakcie początkowego 6-miesięcznego okresu z kontrolą placebo.

Wskaźnik masy lewej komory (LVMi)

W badaniu u osób otrzymujących wcześniej ERT po 18 miesiącach leczenia produktem Galafold odnotowano istotny statystycznie spadek LVMi ($p < 0,05$). Wartości wyjściowe wynosiły 95,3 g/m² dla grupy Galafold i 92,9 g/m² dla grupy ERT, a średnia zmiana LVMi w miesiącu 18 w porównaniu z poziomem wyjściowym wynosiła -6,6 (przedział ufności 95% CI: -11,0, -2,1; n=31) dla Galafold i -2,0 (przedział ufności 95% CI: -11,0, 7,0; n=13) dla ERT. Zmiana LVMi (g/m²) od wartości początkowej do 18. miesiąca u pacjentów z hipertrofią lewej komory (kobiety z wyjściową wartością LVMi > 95 g/m² i mężczyźni z wyjściową wartością LVMi > 115 g/m²) wynosiła -8,4 (95% CI: -15,7, 2,6; n=13) dla migalastatu i 4,5 (95% CI: -10,7, 18,4; n=5) dla ERT. Po 30 miesiącach leczenia produktem Galafold średnia zmiana LVMi od wartości początkowej wyniosła -3,8 (95% CI: -8,9, 1,3;

n=28), a średnia zmiana LVMi od wartości początkowej u pacjentów z hipertrofią lewej komory w punkcie początkowym wyniosła -10,0 (95% CI: -16,6, -3,3; n=10).

W badaniu u osób nieotrzymujących wcześniej ERT Galafold spowodował istotny statystycznie spadek LVMi ($p < 0,05$); średnia zmiana od wartości wyjściowej po upływie 18. do 24. miesięcy wynosiła 7,7 (95% CI: -15,4, -0,01; n=27). Po obserwacji w ramach OLE, średnia zmiana LVMi po 36. miesiącu w stosunku do wartości wyjściowej wyniosła -8,3 (95% CI: -17,1, 0,4; n=25) a w 48. miesiącu -9,1 (95% CI: -20,3, 2,0, n=18). Średnia zmiana LVMi w stosunku do wartości wyjściowej po upływie 18 do 24 miesięcy u pacjentów z hipertrofią lewej komory w punkcie wyjściowym (kobiety z wyjściową wartością LVMi $> 95 \text{ g/m}^2$ lub mężczyźni z wyjściową wartością LVMi $> 115 \text{ g/m}^2$) wyniosła -18,6 (95% CI: -38,2, 1,0; n=8). Po obserwacji w ramach OLE, średnia zmiana LVMi w stosunku do wartości wyjściowej u pacjentów z hipertrofią lewej komory w punkcie wyjściowym w 36. miesiącu wyniosła -30,0 (95% CI: -57,9, -2,2; n=4) a w 48. miesiącu 33,1 (CI: -60,9, -5,4, n=4). Nie obserwowano istotnych klinicznie różnic pod względem LVMi w trakcie początkowego 6-miesięcznego okresu z grupą kontrolną otrzymującą placebo.

Podłoże choroby

W badaniu u osób otrzymujących wcześniej ERT poziom lizo-Gb₃ w osoczu nieznacznie się zwiększył, ale pozostawał niski u pacjentów z wrażliwymi mutacjami leczonymi produktem Galafold przez 30 miesięcy trwania badania. Stężenie lizo-Gb₃ w osoczu także pozostało niskie u pacjentów otrzymujących ERT przez okres do 18 miesięcy.

W badaniu u osób nieleczonych ERT Galafold spowodował istotne statystycznie obniżenie stężenia lizo-Gb₃ w osoczu i inkluzje GL-3 w śródmiąższowych nerkowych naczyniach włosowatych u pacjentów z wrażliwymi mutacjami. Pacjenci losowo przydzieleni do grupy otrzymującej Galafold w etapie 1 wykazywali znamienne statystycznie większe obniżenie (\pm SEM) średniego odkładania GL-3 w śródmiąższowych naczyniach włosowatych ($-0,25 \pm 0,10$; -39%) w 6. miesiącu w porównaniu do placebo ($+0,07 \pm 0,13$; +14%) ($p=0,008$). Pacjenci losowo przydzieleni do grupy otrzymującej placebo w etapie 1, u których następnie zmieniono leczenie na Galafold w 6. miesiącu (etap 2) również wykazywali znamienne statystycznie obniżenie odkładania GL-3 w śródmiąższowych naczyniach włosowatych w 12. miesiącu ($-0,33 \pm 0,15$; -58%) ($p=0,014$). Zaobserwowano jakościowe obniżenie poziomu GL-3 w różnych typach komórek nerkowych: odpowiednio w podocytach, komórkach mezangialnych i komórkach śródbłonka kłębuszków nerkowych, w ciągu 12 miesięcy leczenia produktem Galafold.

Złożone punkty końcowe

W badaniu u osób otrzymujących wcześniej ERT analiza złożonego punktu końcowego obejmującego zdarzenia nerkowe, sercowe i mózgowo-naczyniowe albo zgon, wykazała, że częstość zdarzeń w grupie leczonej produktem Galafold wyniosła 29%, natomiast w grupie ERT - 44% w okresie 18 miesięcy. Częstość występowania zdarzeń u pacjentów leczonych produktem Galafold przez 30 miesięcy (32%) była podobna jak dla okresu 18 miesięcy.

Ocena efektów leczenia przez pacjentów - skala oceny objawów ze strony układu pokarmowego

W badaniu u osób nieleczonych wcześniej ERT analiza skali oceny objawów ze strony układu pokarmowego wykazała, że leczenie produktem Galafold było związane ze znamienne statystycznie ($p < 0,05$) poprawą w stosunku do placebo od punktu wyjściowego do 6. miesiąca w zakresie biegunki i w zakresie refluksu dla pacjentów z objawami w punkcie wyjściowym. Podczas przedłużenia badania prowadzonego metodą otwartej próby obserwowano znamienne statystycznie ($p < 0,05$) poprawę w stosunku do wartości wyjściowej w zakresie biegunki i niestrawności, z trendem do poprawy w zakresie zapań.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków odroczyła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Galafold w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu choroby Fabry'ego (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Bezwzględna dostępność biologiczna (AUC) dla pojedynczej doustnej dawki migalastatu chlorowodoru wynoszącej 150 mg lub pojedynczego, trwającego 2 godziny wlewu dożylnego w dawce 150 mg wynosiła około 75%. Po podaniu jednorazowej dawki doustnej roztworu migalastatu chlorowodoru wynoszącej 150 mg czas do osiągnięcia najwyższego stężenia w osoczu wynosił około 3 godziny. Ekspozycja osoczowa na migalastat ($AUC_{0-\infty}$) i C_{max} wykazywała proporcjonalny do dawki wzrost przy dawkach doustnych migalastatu chlorowodoru wynoszących od 50 mg do 1250 mg.

Migalastatu podawany z posiłkiem wysokotłuszczowym albo 1 godzinę przed podaniem wysokotłuszczowego lub lekkiego posiłku, albo 1 godzinę po lekkim posiłku, powodował znaczne zmniejszenie średniej całkowitej ekspozycji na migalastat wynoszące od 37% do 42% ($AUC_{0-\infty}$) i zmniejszenie średniej maksymalnej ekspozycji na migalastat wynoszące od 15% do 40% (C_{max}) w porównaniu ze stanem na czczo. Patrz punkt 4.2.

Dystrybucja

U zdrowych ochotników objętość dystrybucji (V_z/F) migalastatu po podaniu wzrastających pojedynczych dawek dobowych (25-675 mg migalastatu HCl) wynosiła od 77 do 133 l, co oznacza, że jest on dobrze dystrybuowany do tkanek i jest ona większa niż całkowita zawartość wody w organizmie (42 litry). Nie stwierdzono wykrywalnego wiązania z białkami osocza po podaniu [^{14}C]-migalastatu chlorowodoru w zakresie stężeń od 1 do 100 μM .

Metabolizm

Na podstawie danych *in vivo*, migalastat jest substratem UGT, będącym mniej istotną drogą eliminacji. Migalastat nie jest substratem dla P-glikoproteiny (P-gP) *in vitro* i uznaje się za mało prawdopodobne, aby migalastat ulegał interakcjom między lekami z cytochromem P450. Badanie farmakokinetyczne u zdrowych ochotników płci męskiej ze 150 mg [^{14}C]-migalastatu HCl wykazało, że 99% radioznakowanej dawki odzyskanej w osoczu składało się z migalastatu w niezmienionej postaci (77%) i 3 odwodornionych metabolitów sprzężonych z O-glukuronidem, M1 do M3 (13%). Około 9% całkowitej radioaktywności nie zostało określone.

Eliminacja

Badanie farmakokinetyczne u zdrowych ochotników płci męskiej ze 150 mg [^{14}C]-migalastatu chlorowodoru wykazało, że około 77% radioznakowanej dawki odzyskano w moczu, w tym 55% zostało wydalone jako migalastat w postaci niezmienionej, a 4% jako łączne metabolity M1, M2 i M3. Około 5% całkowitej radioaktywności próbki pochodziło z nieokreślonych składników. Około 20% całkowitej radioznakowanej dawki zostało wydalone z kałem, przy czym migalastat w postaci niezmienionej był jedynym oznaczonym składnikiem.

Po podaniu wzrastających pojedynczych dawek doustnych (25-675 mg migalastatu chlorowodoru) nie stwierdzono tendencji do klirensu, CL/F). Dla dawki 150 mg CL/F wynosił około 11 do 14 l/godz. Po podaniu tych samych dawek średni okres półtrwania eliminacji ($t_{1/2}$) wynosił około 3 do 5 godzin.

Populacje szczególne

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek

Nie badano produktu Galafold u pacjentów z chorobą Fabry`ego, u których GFR wynosi poniżej 30 ml/min/1,73 m². W badaniu pojedynczej dawki dla produktu Galafold u osób nie cierpiących na chorobę Fabry`ego z różnym stopniem niewydolności nerek ekspozycja wzrosła 4,3-krotnie u osób z ciężkim upośledzeniem czynności nerek (GFR < 30 ml/min/1,73 m²).

Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby

Nie przeprowadzono badań u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby. Na podstawie metabolizmu i dróg wydalania nie przewiduje się, aby zaburzenie czynności wątroby mogło wpływać na farmakokinetykę migalastatu.

Osoby w podeszłym wieku (> 65 lat)

Badania kliniczne produktu Galafold obejmowały niewielką liczbę pacjentów w wieku 65 lat i powyżej. Wpływ wieku oceniano w analizie farmakokinetyki populacyjnej na podstawie klirensu osocznego migalastatu u populacji badanej nieleczonej wcześniej ERT. Różnica klirensu między pacjentami z chorobą Fabry`ego w wieku ≥ 65 lat i < 65 lat wynosiła 20%. Różnicy tej nie uznano za znamiennej statystycznie.

Płeć

Charakterystyka farmakokinetyczna migalastatu nie różniła się znacząco u kobiet i u mężczyzn, ani wśród zdrowych ochotników, ani wśród pacjentów z chorobą Fabry`ego.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania niekliniczne wskazują brak szczególnego ryzyka dla ludzi na podstawie badań po podaniu dawek jednorazowych i wielokrotnych, z wyjątkiem przemijającej i w pełni odwracalnej niepłodności u samców szczurów związanej z leczeniem migalastatem. Niepłodność związaną z leczeniem migalastatem zgłaszano przy klinicznie istotnych wartościach ekspozycji. Pełną odwracalność obserwowano po 4 tygodniach od odstawienia leczenia. Podobne wyniki uzyskano w badaniach przedklinicznych po leczeniu innymi iminocukrami. W badaniu toksyczności dla zarodków i płodów królików zaobserwowano efekty w postaci obumarcia zarodków i płodów, zmniejszenia średniej masy płodu, opóźnionego kostnienia i nieznacznego zwiększenia częstości występowania drobnych nieprawidłowości w obrębie układu szkieletowego, jedynie w przypadku dawek powodujących toksyczność dla matki.

W trwającym 104 tygodnie badaniu rakotwórczości u szczurów stwierdzono zwiększoną częstość występowania gruczolaków z komórek wyspowych trzustki u samców przy poziomie dawki 19-krotnie wyższym niż ekspozycja (AUC) przy dawce skutecznej klinicznie. Jest to częsty samoistnie powstający guz u samców szczurów karmionych *ad libitum*. Z powodu braku podobnych wyników dla samic, braku wyników w zestawie testów genotoksyczności czy w badaniu rakotwórczości na myszach Tg.rasH2 i niestwierdzenia zmian przednowotworowych w trzustce u gryzoni lub małp, to zjawisko u samców szczurów nie jest uważane za związane z leczeniem i jego znaczenie dla ludzi nie jest znane.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki

Skrobia żelowana (kukurydziana)

Magnezu stearynian

Otoczka kapsułki

Żelatyna

Tytanu dwutlenek (E 171)

Indygotyna (E132)

Farba drukarska

Szelak

Żelaza tlenek, czarny

Potasu wodorotlenek

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

4 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Ten produkt leczniczy nie wymaga przechowywania w specjalnych warunkach temperatury. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister PVC / PCTFE / PVC/Al.

Wielkość opakowania 14 kapsułek.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Amicus Therapeutics UK Ltd

Phoenix House,

Oxford Road,

Tatling End,

Gerrards Cross,

Buckinghamshire

SL9 7AP

Wielka Brytania

tel. +44 1753 888 567

faks +44 1753 437 192

e-mail info@amicusrx.co.uk

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(-Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/1082/001

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

26 maja 2016 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

DD miesiąc RRRR

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy(ów) odpowiedzialnego(ych) za zwolnienie serii

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Portadown, Craigavon
BT63 5UA
Wielka Brytania

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

• Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

• Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Galafold 123 mg kapsułki twarde
migalastat

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(-YCH)

Każda kapsułka zawiera migalastatu chlorowodorek odpowiadający 123 mg migalastatu

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

14 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA(-I) PODANIA

Nie spożywać posiłku co najmniej 2 godziny przed i 2 godziny po przyjęciu leku, aby zapewnić pozostawanie na czczo przez co najmniej 4 godziny. Przyjmować o tej samej porze każdego dnia. Kapsułki należy połykać w całości. Tabletek nie należy kroić, rozgniatać ani żuć. Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku. Podanie doustne.

Kapsułkę leku Galafold należy przyjmować co drugi dzień i przebijać perforowane kółko na rękawie blistra w dni, kiedy pacjent nie przyjmuje leku Galafold.

Instrukcja otwierania

1. PRZYCISNAĆ i przytrzymać zakładkę z lewej strony
2. POCIĄGNAĆ kartę z prawej strony
3. WYPCHNAĆ kapsułkę przez folię
4. WEPCHNAĆ kartę z powrotem do oprawki

Dostęp do ulotki można uzyskać, skanując poniższy kod.

Dodać kod QR + www.galafoldsmpc.co.uk

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(-Y) POZWOLENIA(-Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/1082/001

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

galafold 123 mg kapsułki twarde

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA OPAKOWANIU BEZPOŚREDNIM
RĘKAW BLISTRA**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Galafold 123 mg kapsułki twarde
migalastat

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Amicus Therapeutics UK, Ltd

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Nr serii:

5. INNE

Więcej informacji, patrz ulotka dołączona do opakowania.

Przedziurawiać perforowane kółka w dni, kiedy pacjent nie przyjmuje leku Galafold.

Galafold należy przyjmować co drugi dzień.

Data rozpoczęcia:

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA OPAKOWANIU BEZPOŚREDNIM
FOLIA BLISTRA**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

3. TERMIN WAŻNOŚCI

4. NUMER SERII

Nr serii:

5. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dla pacjenta: informacja dla pacjenta

Galafold 123 mg kapsułki twarde

Migalastat

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane — patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Galafold i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Galafold
3. Jak przyjmować lek Galafold
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Galafold
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Galafold i w jakim celu się go stosuje

Galafold zawiera substancję czynną migalastat.

Lek jest stosowany w długotrwałym leczeniu choroby Fabry`ego u osób dorosłych i młodzieży w wieku od 16 lat wzwyż, u których występują pewne mutacje (zmiany) genetyczne.

Choroba Fabry`ego jest spowodowana niedoborem lub nieprawidłowością enzymu o nazwie alfa-galaktozydaza A (α -Gal A). Zależnie od typu mutacji (zmiany) w genie produkującym α -Gal A, enzym nie działa prawidłowo lub w ogóle nie występuje. Ten defekt enzymu prowadzi do nieprawidłowego odkładania substancji o nazwie globotriaosylceramid (GL-3) w nerkach, sercu i innych narządach, wywołującego objawy choroby Fabry`ego.

Działanie leku polega na stabilizacji enzymu naturalnie produkowanego przez organizm, aby mógł działać lepiej, zmniejszając ilość GL-3 zgromadzonego w komórkach i tkankach.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Galafold

Kiedy nie przyjmować leku Galafold:

- jeśli pacjent ma uczulenie na migalastat lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Należy porozmawiać z lekarzem przed zastosowaniem leku Galafold, jeżeli pacjent obecnie stosuje enzymatyczną terapię zastępczą.

Leku Galafold nie należy przyjmować, jeżeli pacjent otrzymuje jednocześnie enzymatyczną terapię zastępczą.

Lekarz będzie monitorował stan pacjenta i działanie leku co 6 miesięcy podczas stosowania leku Galafold. Jeżeli stan pacjenta ulegnie pogorszeniu, lekarz może zlecić dodatkowe badania lub zalecić przerwanie leczenia lekiem Galafold.

Dzieci i młodzież

Leku nie badano u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 16 lat i w związku z tym nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności w tej grupie wiekowej.

Lek Galafold a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować, ponieważ niektóre inne leki mogą powodować zwiększenie lub zmniejszenie ilości leku Galafold w organizmie.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Ciąża

Doświadczenie ze stosowaniem tego leku u kobiet w ciąży jest bardzo ograniczone. Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku. Podczas stosowania leku Galafold należy stosować skuteczne środki antykoncepcyjne.

Karmienie piersią

Przed zastosowaniem leku u pacjentek karmiących piersią należy to omówić z lekarzem lub farmaceutą. Obecnie nie wiadomo, czy lek przenika do mleka matki. Lekarz zadecyduje, czy pacjentka powinna przerwać karmienie piersią, czy tymczasowo odstawić lek.

Płodność u mężczyzn

Obecnie nie wiadomo, czy lek wpływa na płodność u mężczyzn. Nie badano wpływu produktu Galafold na płodność u ludzi.

Płodność u kobiet

Obecnie nie wiadomo, czy lek wpływa na płodność u kobiet.

Jeśli pacjentka planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwane maszyn

Mało prawdopodobne jest, aby lek wpływał na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

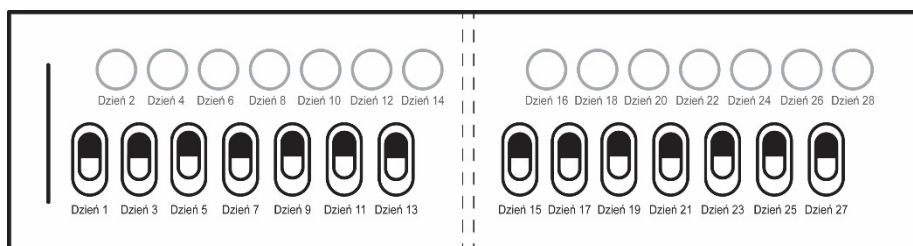
3. Jak przyjmować lek Galafold

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

Przyjmować jedną kapsułkę co drugi dzień o tej samej porze dnia. Nie przyjmować leku Galafold w ciągu dwóch kolejnych dni.

Nie spożywać posiłku w ciągu co najmniej 2 godzin przed i 2 godzin po przyjęciu produktu Galafold. Takie pozostawanie na czczo trwające minimum 4 godziny w okolicy przyjęcia leku jest konieczne, aby lek został całkowicie wchłonięty. W tym okresie można spożywać klarowne płyny, w tym napoje gazowane.

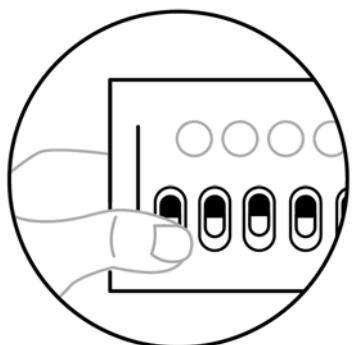
Kapsułki należy połykać w całości. Kapsułek nie należy kroić, rozgniatać ani żuć.



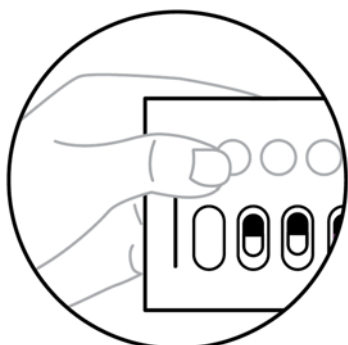
Jeden rękaw blistra leku Galafold = 14 kapsułek twardych = 28 dni terapii



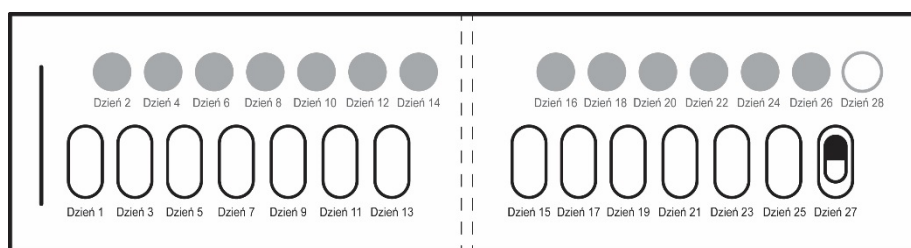
W pierwszym dniu przyjmowania leku z nowego rękawa blistra, zapisać datę na rękawie blistra.



Następnie wypchnąć kapsułkę znajdującą się najbardziej z lewej strony, z oznaczeniem „Dzień 1”.



W kolejnym dniu przedziurawić perforowane białe kółko oznakowane „Dzień 2”. Dzięki temu łatwiej zapamiętać, w którym dniu nie przyjmuje się leku. Galafold należy przyjmować tylko co drugi dzień.



Po dniu 2. należy się przesuwac w prawą stronę na rękawie blistera.
 Naprzemiennie wyjmować kapsułki w dni oznaczone numerem nieparzystym i przedziurawiać perforowane białe kółka w dni oznaczone numerem parzystym, do 28. dnia włącznie.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Galafold

W razie przyjęcia większej ilości kapsułek niż zalecana należy przerwać stosowanie leku i skontaktować się z lekarzem. Może się pojawić ból głowy i zawroty głowy.

Pominięcie przyjęcia leku Galafold

Jeżeli pacjent zapomni o przyjęciu kapsułki o zwykłej porze, ale przypomni sobie o tym później, można przyjąć kapsułkę tylko w przypadku, gdy nastąpi to w ciągu 12 godzin od normalnej godziny przyjęcia dawki. Jeśli upłynęło ponad 12 godzin należy wznowić przyjmowanie produktu Galafold w dniu i porze przyjęcia kolejnej dawki, przestrzegając harmonogramu przewidującego dawkowanie co drugi dzień. Nie należy przyjmować dwóch kapsułek w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie przyjmowania leku Galafold

Nie należy przerywać stosowania leku bez konsultacji z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Bardzo częste (mogą dotyczyć więcej niż 1 osoby na 10):

- Ból głowy

Częste (mogą dotyczyć maksymalnie 1 osoby na 10):

- | | | |
|---|---|-------------------------------------|
| • Kołatania serca | • Zwiększenie masy ciała | • Krwawienia z nosa |
| • Uczucie wirowania (zawroty głowy) | • Skurcze mięśni | • Wysypka |
| • Biegunka | • Bóle mięśniowe | • Utrzymujące się swędzenie (świąd) |
| • Nudności (mdłości) | • Sztywność karku (kręczy) | • Ból |
| • Ból brzucha | • Mrowienie w kończynach (parestezja) | |
| • Zaparcia | • Zawroty głowy | |
| • Suchość w ustach | • Osłabienie dotyku lub czucia (niedoczulica) | |
| • Nagłe parcie na stolec | • Depresja | |
| • Niestrawność | • Białko w moczu (białkomocz) | |
| • Uczucie zmęczenia | • Duszność | |
| • Podwyższony poziom fosfokinazy kreatynowej w badaniach krwi | | |

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do krajowego systemu zgłaszania zgodnie z listą w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Galafold

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i blistrze po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Ten produkt leczniczy nie wymaga przechowywania w specjalnych warunkach temperatury. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Galafold

- Substancją czynną leku jest migalastat. Każda kapsułka zawiera migalastatu chlorowodorek odpowiadający 123 mg migalastatu
- Inne składniki leku to:
Zawartość kapsułki: Skrobia żelowana i magnezu stearynian
Otoczka kapsułki: żelatyna, tytanu dwutlenek i indygotyna
Farba drukarska: szelak, żelaza tlenek, czarny i potasu wodorotlenek

Jak wygląda lek Galafold i co zawiera opakowanie

Nieprzezroczyste, niebiesko-białe kapsułki twarde, z czarnym nadrukiem „A1001”, zawierające proszek barwy białej do bladobrazowej.

Galafold jest dostępny w opakowaniu typu blister zawierającym 14 kapsułek.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

Zjednoczone Królestwo

W celu uzyskania informacji na temat leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego (w przypadku braku możliwości kontaktu z przedstawicielem Amicus drogą telefoniczną, należy przesłać wiadomość na adres email wskazany poniżej):

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

Amicus Therapeutics UK Ltd
Tel: + 49 89 2488 798 10, 0800 000 2038
Email: MedInfo@amicusrx.com

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Amicus Therapeutics, UK Ltd
Sími: 8007634
Email: MedInfo@amicusrx.com

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: <http://www.ema.europa.eu>. Znajdują się tam również linki do stron internetowych o rzadkich chorobach i sposobach leczenia.