

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Galafold 123 mg cápsulas duras

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada cápsula contém cloridrato de Migalastate equivalente a 123 mg de Migalastate. Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula dura.

Cápsula dura de tamanho 2 (6,4x18,0 mm) com tampa opaca azul e corpo opaco branco com a referência “A1001” impressa a negro, contendo um pó branco a castanho claro.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Galafold é indicado para o tratamento de longa duração de adultos e adolescentes a partir dos 16 anos, com diagnóstico confirmado de doença de Fabry (deficiência de  $\alpha$ -galactosidase A) e que possuam uma mutação suscetível (consultar os quadros na secção 5.1).

### 4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com Galafold deve ser iniciado e supervisionado por um médico especialista com experiência no diagnóstico e tratamento da doença de Fabry. Galafold não se destina a utilização concomitante com terapia de reposição enzimática (ver secção 4.4).

#### Posologia

O regime de dosagem recomendada em adultos e adolescentes a partir dos 16 anos é de 123 mg migalastate (1 cápsula) em dias alternados, à mesma hora do dia.

#### *Dose falhada*

Galafold não deve ser tomado em dois dias consecutivos. No caso de falhar uma dose completamente num dia, o doente só deverá tomar a dose falhada de Galafold no período de 12 horas a partir da hora normal em que a dose é tomada. Se tiverem decorrido mais de 12 horas, o doente deverá retomar a ingestão de Galafold no dia de dosagem previsto seguinte, à hora marcada e de acordo com o esquema posológico habitual de dias alternados.

#### *População pediátrica*

A segurança e eficácia de Galafold em crianças e adolescentes com idades compreendidas entre os 0 e os 15 anos de idade não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

## *Populações especiais*

### *Idosos*

Não é necessário um ajuste da dosagem com base na idade (ver secção 5.2).

### *Compromisso renal*

O Galafold não é recomendado para utilização em doentes com doença de Fabry com valor estimado de GFR inferior a 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (ver secção 5.2).

### *Compromisso hepático*

Não é necessário um ajuste da dosagem de Galafold em doentes com compromisso hepático (ver secção 5.2).

## Modo de administração

Para administração por via oral. A exposição ao Galafold diminui aproximadamente 40% quando tomado com alimentos, pelo que não deve ingerir alimentos num período de, pelo menos, 2 horas antes e 2 horas após a toma de Galafold para o Galafold ter pelo menos 4 horas de jejum. Os líquidos transparentes, incluindo bebidas gaseificadas, podem ser consumidos durante este período. Galafold deve ser tomado em dias alternados à mesma hora do dia, para assegurar o máximo benefício ao doente.

As cápsulas devem ser tomadas inteiras. As cápsulas não podem ser cortadas, esmagadas ou mastigadas.

## **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

## **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

É aconselhado monitorizar periodicamente a função renal, os parâmetros ecocardiográficos e os marcadores bioquímicos (a cada 6 meses) em doentes que tenham iniciado ou que tenham mudado para a terapia com Galafold. No caso de uma deterioração clínica significativa, deverá considerar-se uma avaliação clínica mais aprofundada ou a interrupção do tratamento com Galafold.

Galafold não está indicado para uso em doentes com mutações que não sejam suscetíveis (ver secção 5.1).

Não foi observada qualquer diminuição na proteinúria em doentes tratados com Galafold.

Galafold não é recomendado para utilização em doentes com insuficiência renal grave, definida por um valor estimado de GFR inferior a 30 mL/min/1,73m<sup>2</sup> (ver secção 5.2).

Dados limitados sugerem que a coadministração de uma dose única de Galafold e uma infusão de terapia de reposição enzimática padronizada resulta num aumento da exposição à agalsidase de até cinco vezes. Este estudo também indicou que a agalsidase não tem efeito sobre a farmacocinética do migalastate. Galafold não se destina à utilização concomitante com terapia de reposição enzimática.

## **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Com base em dados *in vitro*, migalastate não é um indutor de CYP1A2, 2B6, ou 3A4. Além disso, migalastate não é um inibidor nem substrato de CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ou 3A4/5. Migalastate não é um substrato de MDR1 ou BCRP, nem inibidor dos transportadores de efluxo humanos BCRP, MDR1 ou BSEP. Adicionalmente, migalastate não é um substrato de MATE1,

MATE2-K, OAT1, OAT3 ou OCT2, nem um inibidor dos transportadores de influxo humanos OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1 ou MATE2-K.

#### 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

##### Mulheres com potencial para engravidar /Contraceção em homens e mulheres

Galafold não é recomendado em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos.

##### Gravidez

Os dados sobre a utilização de Galafold em mulheres grávidas são limitados. Em coelhos, a toxicidade durante o desenvolvimento foi observada apenas em doses com toxicidade materna (ver secção 5.3). Galafold não é recomendado durante a gravidez.

##### Amamentação

Desconhece-se se Galafold é segregado no leite humano. Contudo, demonstrou-se que o migalastate é excretado no leite de ratas lactantes. Assim, não é possível excluir o risco de exposição do bebé amamentado ao migalastate. Deve ser tomada uma decisão relativa à interrupção da amamentação ou da terapia com Galafold, tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mãe.

##### Fertilidade

Os efeitos de Galafold sobre a fertilidade em seres humanos não foram estudados. A infertilidade transitória e totalmente reversível, em ratos macho foi associada ao tratamento com migalastate a todas as doses avaliadas. A reversão completa foi observada após quatro semanas sem administração da substância. Achados idênticos foram observados em contexto pré-clínico no seguimento de outros iminoaçúcares (ver secção 5.3). O migalastate não afetou a fertilidade de ratos fêmea.

#### 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Galafold sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

##### Resumo do perfil de segurança

A reação adversa mais frequente foi cefaleia, sentida por cerca de 10 % dos doentes que receberam Galafold.

##### Lista tabelar das reações adversas

As frequências são definidas do seguinte modo: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), pouco frequentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1000$ ), muito raras ( $< 1/10\ 000$ ), desconhecida (não pode ser calculada com base nos dados disponíveis). As reações adversas são apresentadas, dentro de cada grupo de frequência, por ordem decrescente de frequência em cada Classe de Sistema de Órgãos.

**Tabela 1: Reações adversas notificadas em ensaios clínicos com Galafold**

Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes	Frequentes
Perturbações do foro psiquiátrico		Depressão
Doenças do sistema nervoso	Cefaleia	Parestesia Tonturas Hipoestesia

Afeções do ouvido e do labirinto		Vertigens
Cardiopatias		Palpitações
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		Dispneia Epistaxe
Doenças gastrointestinais		Diarreia Náuseas Dor abdominal Obstipação Boca seca Necessidade urgente de defecar Dispepsia
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Exantema Prurido
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos		Espasmos musculares Mialgia Torcicolo Dor nas extremidades
Doenças renais e urinárias		Proteinúria
Perturbações gerais e alterações no local de administração		Fadiga Dor
Exames complementares de diagnóstico		Aumento dos níveis de creatina fosfoquinase no sangue Aumento de peso

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pedem-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

#### **4.9 Sobredosagem**

Em caso de sobredosagem, recomenda-se o recurso a cuidados médicos gerais. Cefaleia e tonturas foram as reações adversas mais frequentes notificadas a doses de Galafold de até 1250 mg e 2000 mg, respetivamente.

### **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

#### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: {Fármacos que atuam no trato digestivo e metabolismo}, código ATC: {A16AX14}

A doença de Fabry é uma doença progressiva de armazenamento lisossomal associada ao cromossoma X que afeta homens e mulheres. As mutações no gene *GLA* que causam a doença de Fabry resultam numa deficiência da enzima lisossomal  $\alpha$ -galactosidase A ( $\alpha$ -Gal A), a qual é necessária para o metabolismo dos substratos glicosfingolípidos (e.g., GL-3, liso-Gb<sub>3</sub>). A atividade reduzida da

$\alpha$ -Gal A está, por conseguinte, associada à acumulação progressiva do substrato em órgãos e tecidos vulneráveis, conduzindo à morbilidade e mortalidade associadas à doença de Fabry.

### Mecanismo de ação

Determinadas mutações *GLA* podem resultar na produção de formas mutantes com enrolamentos anormais e instáveis de  $\alpha$ -Gal A. O migalastate é um *chaperone* farmacológico desenhado para se ligar de forma seletiva e reversível, com elevada afinidade para sítios ativos de determinadas formas mutantes da  $\alpha$ -Gal A, cujos genótipos são referidos como mutações suscetíveis. A ligação do migalastate estabiliza estas formas mutantes da  $\alpha$ -Gal A no retículo endoplasmático e facilita o seu transporte adequado para os lisossomas. Quando nos lisossomas, a dissociação do migalastate repõe a atividade da  $\alpha$ -Gal A, conduzindo ao catabolismo de GL-3 e substratos relacionados.

As mutações *GLA* suscetíveis e não suscetíveis ao tratamento com Galafold estão listadas na Tabela 2 e na Tabela 3, respetivamente, infra. As mutações *GLA* também podem ser consultadas por prestadores de cuidados médicos em [www.galafoldamenabilitytable.com](http://www.galafoldamenabilitytable.com).

As alterações nos nucleótidos listadas representam as potenciais alterações na sequência de ADN que resultam na mutação de aminoácidos. A mutação de aminoácidos (alteração na sequência de proteínas) é mais relevante ao determinar a suscetibilidade. Se estiver presente uma dupla mutação no mesmo cromossoma (homens e mulheres), o doente é suscetível se a dupla mutação estiver presente numa entrada da Tabela 2 (e.g., D55V/Q57L). Se estiver presente uma dupla mutação em cromossomas diferentes (apenas em mulheres), a doente é suscetível se alguma das mutações individuais estiver presente na Tabela 2.

**Tabela 2: Tabela de suscetibilidade ao Galafold (migalastate)**

Troca de nucleótidos	Troca de nucleótidos	Alteração na sequência proteica
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 ou c.70T>A	c.T70C ou c.T70A	W24R
c.70T>G	c.T70G	W24G
c.72G>C ou c.72G>T	c.G72C ou 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 ou c.102T>A	c.T102G ou c.T102A	N34K
c.103G>C ou c.103G>A	c.G103C ou c.G103A	G35R
c.104G>A	c.G104A	G35E
c.104G>T	c.G104T	G35V
c.107T>C	c.T107C	L36S
c.107T>G	c.T107G	L36W

**Tabela 2: Tabela de suscetibilidade ao Galafold (migalastate)**

<b>Troca de nucleótidos</b>	<b>Troca de nucleótidos</b>	<b>Alteração na sequência proteica</b>
c.108G>C ou c.108G>T	c.G108C ou c.G108T	L36F
c.109G>A	c.G109A	A37T
c.110C>T	c.C110T	A37V
c.122C>T	c.C122T	T41I
c.124A>C ou c.124A>T	c.A124C ou 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 ou c.126G>C ou c.126G>T	c.G126A ou c.G126C ou c.G126T	M42I
c.137A>C	c.A137C	H46P
c.142G>C	c.G142C	E48Q
c.152T>A	c.T152A	M51K
c.153G>A ou c.153G>T ou c.153G>C	c.G153A ou c.G153T ou 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>G	c.A164G	D55G
c.164A>T	c.A164T	D55V
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 ou c.207C>G	c.C207A ou c.C207G	F69L
c.214A>G	c.A214G	M72V
c.216G>A ou c.216G>T ou c.216G>C	c.G216A ou c.G216T ou 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 ou c.261G>T	c.G261C ou c.G261T	E87D
c.265C>T	c.C265T	L89F
c.272T>C	c.T272C	I91T
c.288G>A ou c.288G>T ou c.288G>C	c.G288A ou c.G288T ou c.G288C	M96I
c.289G>C	c.G289C	A97P

**Tabela 2: Tabela de suscetibilidade ao Galafold (migalastate)**

Troca de nucleótidos	Troca de nucleótidos	Alteração na sequência proteica
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 ou c.339T>A ou c.339T>G	c.T337C ou c.T339A ou 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 ou c.408T>G	c.T408A ou 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 ou c.471G>T	c.G471C ou 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 ou c.525C>A	c.C525G ou c.C525A	D175E
c.539T>G	c.T539G	L180W
c.540G>C	c.G540C	L180F
c.548G>C	c.G548C	G183A
c.548G>A	c.G548A	G183D



**Tabela 2: Tabela de suscetibilidade ao Galafold (migalastate)**

Troca de nucleótidos	Troca de nucleótidos	Alteração na sequência proteica
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 ou c.561G>A ou c.561G>C	c.G561T ou c.G561A ou 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 ou c.609G>T	c.G609C ou 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
c.673C>G	c.C673G	H225D
c.683A>G	c.A683G	N228S
c.687T>A ou c.687T>G	c.T687A ou c.T687G	F229L

**Tabela 2: Tabela de suscetibilidade ao Galafold (migalastate)**

Troca de nucleótidos	Troca de nucleótidos	Alteração na sequência proteica
c.695T>C	c.T695C	I232T
c.713G>A	c.G713A	S238N
c.716T>C	c.T716C	I239T
c.720G>C ou c.720G>T	c.G720C ou 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 ou c.729G>T	c.G729C ou 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 ou c.747C>A	c.C747G ou 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 ou c.772G>A	c.G772C ou 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 ou c.831G>C	c.G831T ou c.G831C	W277C
c.832A>T	c.A832T	N278Y
c.835C>G	c.C835G	Q279E
c.838C>A	c.C838A	Q280K

**Tabela 2: Tabela de suscetibilidade ao Galafold (migalastate)**

<b>Troca de nucleótidos</b>	<b>Troca de nucleótidos</b>	<b>Alteração na sequência proteica</b>
c.840A>T ou c.840A>C	c.A840T ou 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 ou c.868A>T	c.A868C ou c.A868T	M290L
c.869T>C	c.T869C	M290T
c.870G>A ou c.870G>C ou c.870G>T	c.G870A ou c.G870C ou 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 ou c.886A>C	c.A886T ou c.A886C	M296L
c.887T>C	c.T887C	M296T
c.888G>A ou c.888G>T ou c.888G>C	c.G888A ou c.G888T ou c.G888C	M296I
c.893A>G	c.A893G	N298S
c.897C>G ou c.897C>A	c.C897G ou 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 ou c.924A>C	c.A924T ou 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 ou c.936G>C	c.G936T ou c.G936C	Q312H
c.937G>T	c.G937T	D313Y
c.[937G>T;1232G>A]	c.G937T/G1232A	D313Y/G411D
c.938A>G	c.A938G	D313G
c.946G>A	c.G946A	V316I
c.947T>G	c.T947G	V316G
c.950T>C	c.T950C	I317T
c.955A>T	c.A955T	I319F
c.956T>C	c.T956C	I319T

**Tabela 2: Tabela de suscetibilidade ao Galafold (migalastate)**

Troca de nucleótidos	Troca de nucleótidos	Alteração na sequência proteica
c.959A>T	c.A959T	N320I
c.962A>G	c.A962G	Q321R
c.962A>T	c.A962T	Q321L
c.963G>C ou c.963G>T	c.G963C ou c.G963T	Q321H
c.964G>A	c.G964A	D322N
c.964G>C	c.G964C	D322H
c.966C>A ou c.966C>G	c.C966A ou c.C966G	D322E
c.968C>G	c.C968G	P323R
c.973G>A	c.G973A	G325S
c.973G>C	c.G973C	G325R
c.978G>C ou c.978G>T	c.G978C ou 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 ou c.1074G>C	c.G1074T ou c.G1074C	E358D
c.1076T>C	c.T1076C	I359T
c.1078G>A	c.G1078A	G360S
c.1078G>T	c.G1078T	G360C
c.1079G>A	c.G1079A	G360D
c.1082G>A	c.G1082A	G361E
c.1082G>C	c.G1082C	G361A
c.1084C>A	c.C1084A	P362T
c.1085C>T	c.C1085T	P362L
c.1087C>T	c.C1087T	R363C
c.1088G>A	c.G1088A	R363H
c.1102G>A	c.G1102A	A368T
c.1117G>A	c.G1117A	G373S
c.1124G>A	c.G1124A	G375E
c.1153A>G	c.A1153G	T385A
c.1168G>A	c.G1168A	V390M
c.1172A>C	c.A1172C	K391T

**Tabela 2: Tabela de suscetibilidade ao Galafold (migalastate)**

Troca de nucleótidos	Troca de nucleótidos	Alteração na sequência proteica
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

As mutações não suscetíveis ao tratamento com Galafold estão indicadas na Tabela 3 infra.

A indicação DESCONHECIDO na coluna da «alteração na sequência proteica» indica que não é possível deduzir diretamente as alterações na sequência proteica causadas pelas mutações com base nas trocas de nucleótidos, devendo estas ser determinadas experimentalmente. Nestes casos, os pontos de interrogação nos parêntesis indicam que as alterações aí identificadas não foram ainda confirmadas experimentalmente e podem não estar corretas.

**Tabela 3: Mutações não suscetíveis ao Galafold (migalastate)**

Troca de nucleótidos	Troca de nucleótidos	Alteração na sequência proteica
c.1A>C ou c.1A>T	c.A1C ou 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 ou c.3G>T ou c.3G>C	c.G3A ou c.G3T ou c.G3C	M1I
c.19G>T	c.G19T	E7X
c.41T>C	c.T41C	L14P
c.43G>C	c.G43C	A15P
c.44C>A	c.C44A	A15E
c.46C>G	c.C46G	L16V
c.47T>A	c.T47A	L16H
c.47T>C	c.T47C	L16P
c.47T>G	c.T47G	L16R
c.53T>C	c.T53C	F18S
c.56T>A	c.T56A	L19Q
c.56T>C	c.T56C	L19P
c.59C>T	c.C59T	A20V
c.61C>T	c.C61T	L21F
c.62T>C	c.T62C	L21P
c.62T>G	c.T62G	L21R
c.71G>A ou c.72G>A	c.G71A ou c.G72A	W24X

**Tabela 3: Mutações não suscetíveis ao Galafold (migalastate)**

Troca de nucleótidos	Troca de nucleótidos	Alteração na sequência proteica
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 ou c.132G>A	c.G131A ou c.G132A	W44X
c.132G>T ou c.132G>C	c.G132T ou c.G132C	W44C
c.134T>C	c.T134C	L45P
c.134T>G	c.T134G	L45R
c.134_138delTGCACinsGCTC G	c.134_138delTGCACinsGCTC G	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 ou c.139T>A	c.T139C ou c.T139A	W47R
c.139T>G	c.T139G	W47G
c.140G>A ou c.141G>A	c.G140A ou G141A	W47X
c.140G>T	c.G140T	W47L
c.141G>C ou c.141G>T	c.G141C ou c.G141T	W47C
c.142G>A	c.G142A	E48K
c.144G>T ou c.144G>C	c.G144T ou 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 ou c.155G>C	c.T154A ou 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 ou c.167G>C	c.T166A ou c.G167C	C56S
c.168C>A	c.C168A	C56X
c.187T>C	c.T187C	C63R
c.188G>A	c.G188A	C63Y
c.187T>A ou c.188G>C	c.T187A ou c.G188C	C63S
c.194G>C (local de excisão putativo)	c.G194C (local de excisão putativo)	DESCONHECIDO (S65T)
c.194G>T (local de excisão putativo)	c.G194T (local de excisão putativo)	DESCONHECIDO (S65I)

**Tabela 3: Mutações não suscetíveis ao Galafold (migalastate)**

Troca de nucleótidos	Troca de nucleótidos	Alteração na sequência proteica
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 ou c.228G>A ou c.228G>T	c.G228C ou c.G228A ou c.G228T	M76I
c.233C>G ou c.233C>A	c.C233G ou c.C233A	S78X
c.235G>T	c.G235T	E79X
c.241T>C ou c.241T>A	c.T241C ou c.T241A	W81R
c.242G>A ou c.243G>A	c.G242A ou c.G243A	W81X
c.242G>C	c.G242C	W81S
c.243G>T ou c.243G>C	c.G243T ou 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 ou c.258T>A	c.T258G ou 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 ou c.279C>A	c.C279G ou c.C279A	D93E
c.280T>G	c.T280G	C94G
c.280T>A ou c.281G>C	c.T280A ou 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 ou c.285G>A	c.G284A ou c.G285A	W95X
c.284G>T	c.G284T	W95L
c.284G>C	c.G284C	W95S
c.285G>T ou c.285G>C	c.G285T ou c.G285C	W95C
c.295C>T	c.C295T	Q99X
c.299G>A	c.G299A	R100K

**Tabela 3: Mutações não suscetíveis ao Galafold (migalastate)**

<b>Troca de nucleótidos</b>	<b>Troca de nucleótidos</b>	<b>Alteração na sequência proteica</b>
c.299G>C	c.G299C	R100T
c.305C>G ou c.305C>A	c.C305G ou 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 ou c.369T>A	c.T369G ou 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 ou c.394G>C	c.G394A ou 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 ou c.402T>A	c.T402G ou c.T402A	Y134X
c.406G>C	c.G406C	D136H
c.406G>T	c.G406T	D136Y
c.412G>A ou c.412G>C	c.G412A ou c.G412C	G138R
c.413G>A	c.G413A	G138E
c.416A>C	c.A416C	N139T
c.422C>A	c.C422A	T141N
c.422C>T	c.C422T	T141I
c.424T>C	c.T424C	C142R
c.425G>A	c.G425A	C142Y
c.426C>A	c.C426A	C142X
c.426C>G	c.C426G	C142W
c.427G>C	c.G427C	A143P
c.439G>A ou c.439G>C	c.G439A ou c.G439C	G147R
c.440G>A	c.G440A	G147E



**Tabela 3: Mutações não suscetíveis ao Galafold (migalastate)**

<b>Troca de nucleótidos</b>	<b>Troca de nucleótidos</b>	<b>Alteração na sequência proteica</b>
c.443G>A	c.G443A	S148N
c.442A>C ou c.444T>A ou c.444T>G	c.A442C ou c.T444A ou c.T444G	S148R
c.453C>G ou c.453C>A	c.C453G ou c.C453A	Y151X
c.456C>A ou c.456C>G	c.C456A ou c.C456G	Y152X
c.463G>C	c.G463C	D155H
c.467C>A	c.C467A	A156D
c.469C>T	c.C469T	Q157X
c.484T>C ou c.484T>A	c.T484C ou c.T484A	W162R
c.485G>A ou c.486G>A	c.G485A ou c.G486A	W162X
c.485G>T	c.G485T	W162L
c.486G>C ou c.486G>T	c.G486C ou 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 ou c.504A>T	c.A504C ou 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 ou c.515G>C	c.T514A ou c.G515C	C172S
c.515G>T	c.G515T	C172F
c.515G>A	c.G515A	C172Y
c.516T>G	c.T516G	C172W
c.519C>A ou c.519C>G	c.C519A ou c.C519G	Y173X
c.522T>A	c.T522A	C174X
c.523G>A	c.G523A	D175N
c.530T>A	c.T530A	L177X
c.547G>A (local de excisão putativo)	c.G547A (local de excisão putativo)	DESCONHECIDO (G183S )
c.548G>T	c.G548T	G183V
c.552T>A ou c.552T>G	c.T552A ou 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 ou c.588A>C	c.A588T ou c.A588C	R196S
c.601T>C	c.T601C	S201P
c.604T>C	c.T604C	C202R
c.605G>A	c.G605A	C202Y
c.606T>G	c.T606G	C202W

**Tabela 3: Mutações não suscetíveis ao Galafold (migalastate)**

Troca de nucleótidos	Troca de nucleótidos	Alteração na sequência proteica
c.607G>A	c.G607A	E203K
c.610T>C ou c.610T>A	c.T610C ou c.T610A	W204R
c.611G>A ou c.612G>A	c.G611A ou G612A	W204X
c.612G>T ou c.612G>C	c.G612T ou 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 (local de excisão putativo)	c.G639A (local de excisão putativo)	DESCONHECIDO
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 ou c.648T>G	c.T648A ou c.T648G	Y216X
c.658C>T	c.C658T	R220X
c.661C>T	c.C661T	Q221X
c.666C>A ou c.666C>G	c.C666A ou 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 ou c.676T>A	c.T676C ou c.T676A	W226R
c.677G>A ou c.678G>A	c.G677A ou c.G678A	W226X
c.678G>T ou c.678G>C	c.G678T ou 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 ou c.702T>A	c.T702G ou c.T702A	D234E
c.704C>A	c.C704A	S235Y
c.704C>G	c.C704G	S235C
c.704C>T	c.C704T	S235F
c.706T>C ou c.706T>A	c.T706C ou c.T706A	W236R
c.707G>A ou c.708G>A	c.G707A ou c.G708A	W236X
c.707G>T	c.G707T	W236L
c.708G>C ou c.708G>T	c.G708C ou c.G708T	W236C
c.712A>C ou c.714T>A ou c.714T>G	c.A712C ou c.T714A ou c.T714G	S238R
c.718A>T	c.A718T	K240X
c.734G>A ou c.735G>A	c.G734A ou c.G735A	W245X
c.734G>T	c.G734T	W245L
c.739T>C	c.T739C	S247P
c.748C>T	c.C748T	Q250X

**Tabela 3: Mutações não suscetíveis ao Galafold (migalastate)**

<b>Troca de nucleótidos</b>	<b>Troca de nucleótidos</b>	<b>Alteração na sequência proteica</b>
c.751G>T	c.G751T	E251X
c.755G>C	c.G755C	R252T
c.770C>A	c.C770A	A257D
c.778G>C ou c.778G>A	c.G778C ou c.G778A	G260R
c.782G>A	c.G782A	G261D
c.782G>T	c.G782T	G261V
c.784T>A ou c.784T>C	c.T784A ou c.T784C	W262R
c.785G>A ou c.786G>A	c.G785A ou c.G786A	W262X
c.785G>T	c.G785T	W262L
c.786G>C ou c.786G>T	c.G786C ou c.G786T	W262C
c.789T>A ou c.789T>G	c.T789A ou 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 ou c.798T>G	c.T798A ou c.T798G	D266E
c.800T>G	c.T800G	M267R
c.801G>A (local de excisão putativo)	c.G801A (local de excisão putativo)	DESCONHECIDO (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 ou c.816C>G	c.C816A ou c.C816G	N272K
c.817T>C ou c.819T>A ou c.819T>G	c.T817C ou c.T819A ou 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 ou c.831G>A	c.G830A ou c.G831A	W277X
c.835C>T	c.C835T	Q279X
c.835C>A	c.C835A	Q279K
c.836A>G	c.A836G	Q279R
c.837G>C ou c.837G>T	c.G837C ou c.G837T	Q279H
c.838C>T	c.C838T	Q280X
c.845C>A	c.C845A	T282N

**Tabela 3: Mutações não suscetíveis ao Galafold (migalastate)**

<b>Troca de nucleótidos</b>	<b>Troca de nucleótidos</b>	<b>Alteração na sequência proteica</b>
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 ou c.859T>A	c.T859C ou c.T859A	W287R
c.859T>G	c.T859G	W287G
c.860G>A ou c.861G>A	c.G860A ou c.G861A	W287X
c.861G>C ou c.861G>T	c.G861C ou 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 ou c.881T>A	c.T881G ou c.T881A	L294X
c.890C>G	c.C890G	S297C
c.890C>T	c.C890T	S297F
c.892A>C	c.A892C	N298H
c.894T>G ou c.894T>A	c.T894G ou 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 ou c.960T>A	c.T960G ou c.T960A	N320K
c.961C>G	c.C961G	Q321E
c.961C>T	c.C961T	Q321X
c.963_964GG>CA	c.G963C/G964A	Q321H/D322N
c.974G>A	c.G974A	G325D
c.979C>A	c.C979A	Q327K
c.982G>A ou c.982G>C	c.G982A ou 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

**Tabela 3: Mutações não suscetíveis ao Galafold (migalastate)**

Troca de nucleótidos	Troca de nucleótidos	Alteração na sequência proteica
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 ou c.1018T>A	c.T1018C ou c.T1018A	W340R
c.1019G>C	c.G1019C	W340S
c.1019G>A ou c.1020G>A	c.G1019A ou c.G1020A	W340X
c.1021G>A	c.G1021A	E341K
c.1021G>T	c.G1021T	E341X
c.1023A >C ou c.1023A>T	c.A1023C ou 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 ou c.1034C>A	c.C1034G ou c.C1034A	S345X
c.1042G>C	c.G1042C	A348P
c.1045T>C ou c.1045T>A	c.T1045C ou c.T1045A	W349R
c.1046G>A ou c.1047G>A	c.G1046A ou 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 ou c.1065C>G	c.C1065A ou c.C1065G	N355K
c.1069C>T	c.C1069T	Q357X
c.1072G>A	c.G1072A	E358K
c.1081G>T	c.G1081T	G361X
c.1081G>A ou c.1081G>C	c.G1081A ou c.G1081C	G361R
c.1088G>C	c.G1088C	R363P
c.1095T>A ou c.1095T>G	c.T1095A ou 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
c.1147T>C ou c.1149C>G ou c.1149C>A	c.T1147C ou c.C1149G ou c.C1149A	F383L
c.1151T>A	c.T1151A	I384N
c.1153A>C	c.A1153C	T385P
c.1156C>T	c.C1156T	Q386X

**Tabela 3: Mutações não suscetíveis ao Galafold (migalastate)**

Troca de nucleótidos	Troca de nucleótidos	Alteração na sequência proteica
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 ou c.1197G>A	c.G1196A ou c.G1197A	W399X
c.1196G>C	c.G1196C	W399S
c.1202C>G ou c.1202C>A	c.C1202G ou 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.?_?	DESCONHECIDO (del Exon1_2?)
c.18delA	c.18delA	p.P6fs*114
c.26delA	c.26delA	p.H9Lfs*111
c.32delG	c.32delG	p.G11Afs*109
c.33delC	c.33delC	p.G11fs*109
c.34_42del	c.34_42del	p.C12_L14del
c.34_57del	c.34_57del	p.C12_L19del
c.35_47del	c.35_47del	p.C12Ffs*104
c.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
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

**Tabela 3: Mutações não suscetíveis ao Galafold (migalastate)**

Troca de nucleótidos	Troca de nucleótidos	Alteração na sequência proteica
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	DESCONHECIDO
g.3422_6041delinsCG	c.194+2049_369+773del2620insCG	DESCONHECIDO
g.?_?del	c.195-?_547+?del	DESCONHECIDO (del Exon2_3?)
g.?_?dup	c.?_?dup	DESCONHECIDO (Exon2_4dup?)
g.2934_6378del	c.194+1561_370-891del	DESCONHECIDO (E66_Y123del; del Exon2?)
g.3396_6012del	c.194+2023_370-1257del	DESCONHECIDO (E66_Y123del; del Exon2?)
g.3260_6410del	c.194+1887_370-859del	DESCONHECIDO (E66_Y123del; del Exon2?)
g.2979_6442del	c.194+1606_369+1174del	DESCONHECIDO (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	DESCONHECIDO
g.5106_5919delins231	c.207_369+651del814ins231	DESCONHECIDO (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	DESCONHECIDO (del Exon3 e 4?)
g.6009_9741del	c.369+741_640-390del	DESCONHECIDO (del Exon3 e 4?)
g.6547_9783del	c.369+1279_640-348del	DESCONHECIDO (del Exon3 e 4?)
g.6736_11545del	c.370-533_c.1290+277del	DESCONHECIDO (del Exon3_7?)

**Tabela 3: Mutações não suscetíveis ao Galafold (migalastate)**

Troca de nucleótidos	Troca de nucleótidos	Alteração na sequência proteica
g.7086_7487del	c.370-183_547+41del	DESCONHECIDO (del Exon3?)
g.>5.5kdel to 3UTR	c.?_?del	DESCONHECIDO (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	DESCONHECIDO (del Exon5_7?)
g.[10237_11932del; 11933_12083inv; 12084_12097del]	g.[10237_11932del; 11933_12083inv; 12084_12097del]	DESCONHECIDO
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



**Tabela 3: Mutações não suscetíveis ao Galafold (migalastate)**

<b>Troca de nucleótidos</b>	<b>Troca de nucleótidos</b>	<b>Alteração na sequência proteica</b>
c.756delA	c.756delA	p.I253Vfs*14
c.759delT	c.759delT	p.I253Mfs*15
c.760dupG	c.760dupG	p.V254Gfs*1
c.761_762del	c.761_762del	p.V254Gfs*9
c.774_775del	c.774_775del	p.G258fx*5
c.777delA	c.777delA	p.P259fs*9
c.782dupG	c.782dupG	p.G261fs*3
c.802-2_802-3delCA	c.802-2_802-3delCA	DESCONHECIDO
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.V281A delT282
c.848_851delAGAT	c.848_851delAGAT	Q283Rfs*33
c.858_863delinsTTGG	c.858_863delinsTTGG	p.W287fs*9
c.863delC	c.863delC	p.A288Vfs*29
c.881delT	c.881delT	p.L294Yfs*22
c.891dupT	c.891dupT	p.N298X
c.892_893insT	c.892_893insT	p.N298Ifs*1
c.893_894insG	c.893_894insG	p.N298Kfs*1
c.902dupG	c.902dupG	p.R301fs*13
c.909_918del	c.909_918del	p.I303Mfx*10
c.914delC	c.914delC	p.P305Lfs*11
c.931delC	c.931delC	p.L311Ffs*5
c.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

**Tabela 3: Mutações não suscetíveis ao Galafold (migalastate)**

<b>Troca de nucleótidos</b>	<b>Troca de nucleótidos</b>	<b>Alteração na sequência proteica</b>
c.1040dupT	c.1040dupT	p.L347Ffs*27
c.1041dupA	c.1041dupA	p.L347fs*27
c.1042dupG	c.1042dupG	p.A348Gfs*26
c.1043_1044insG	c.1043_1044insG	p.A348fs*26
c.1049delC	c.1049delC	p.A350Vfs*1
c.1055_1056delCT	c.1055_1056delCT	p.A352Dfs*20
c.1055_1057dup	c.1055_1057dup	p.353insT
c.1057_1058del	c.1057_1058del	p.M353Dfs*20
c.1072_1074del	c.1072_1074del	p.358delE
c.1074_1075del	c.1074_1075del	p.E358Dfs*15
c.1077delT	c.1077delT	p.I359Mfs*31
c.1081_1100del	c.1081_1100del	p.G360fs*7
c.1086_1098del	c.1086_1098del	p.P362fs*24
c.1088delG	c.1088delG	p.R363Pfs*27
c.1091_1092del	c.1091_1092del	p.S364Lfs*9
c.1093dupT	c.1093dupT	p.Y365Lfs*9
c.1095delT	c.1095delT	p.Y365X
c.1096_1100del	c.1096_1100del	p.Y365fs*7
c.1102delG	c.1102delG	p.A368Qfs*21
c.1102delGinsTTATAC	c.1102delGinsTTATAC	p.A368delinsFYfs*23
c.1114_1115insTCCC	c.1114_1115insTCCC	p.G373Pfs*1
c.1122_1125del	c.1122_1125del	p.K374fs*15
c.1123_1175del	c.1123_1175del	p.G375_R392del
c.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	DESCONHECIDO
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	DESCONHECIDO
IVS1+39delAT	c.194+39delAT	DESCONHECIDO

**Tabela 3: Mutações não suscetíveis ao Galafold (migalastate)**

Troca de nucleótidos	Troca de nucleótidos	Alteração na sequência proteica
IVS1-1G>A	c.195-1G>A	DESCONHECIDO
IVS1-1G>T	c.195-1G>T	DESCONHECIDO
IVS1-2A>G	c.195-2A>G	DESCONHECIDO
IVS1-2A>G;IVS1-49T>C	c.[195-2A>G;195-49T>C]	DESCONHECIDO
IVS2+1G>A	c.369+1G>A	DESCONHECIDO
IVS2+1G>T	c.369+1G>T	DESCONHECIDO
IVS2+2T>G	c.369+2T>G	DESCONHECIDO
IVS2-2A>G	c.370-2A>G	DESCONHECIDO
IVS3+1G>A	c.547+1G>A	DESCONHECIDO
IVS3+1G>C	c.547+1G>C	DESCONHECIDO
IVS3-162A>T	c.548-162A>T	DESCONHECIDO
IVS3-2A>G	c.548-2A>G	DESCONHECIDO
IVS3-1G>A	c.548-1G>A	DESCONHECIDO
IVS3-1G>C	c.548-1G>C	DESCONHECIDO
IVS3-1G>T	c.548-1G>T	DESCONHECIDO
IVS4+1G>A	c.639+1G>A	DESCONHECIDO
IVS4+1G>C	c.639+1G>C	DESCONHECIDO
IVS4+4A>T	c.639+4A>T	DESCONHECIDO
IVS4+861C>T	c.639+861C>T	DESCONHECIDO
IVS4+919G>A	c.639+919G>A	DESCONHECIDO
IVS4-859C>T	c.640-859C>T	DESCONHECIDO
IVS4-11T>A	c.640-11T>A	DESCONHECIDO
IVS4-3C>G	c.640-3C>G	DESCONHECIDO
IVS4-2A>T	c.640-2A>T	DESCONHECIDO
IVS4-1G>A	c.640-1G>A	DESCONHECIDO
IVS4-1G>T	c.640-1G>T	DESCONHECIDO
IVS5+2T>C	c.801+2T>C	DESCONHECIDO
IVS5+3A>G	c.801+3A>G	DESCONHECIDO
IVS5+3A>T	c.801+3A>T	DESCONHECIDO
IVS5+4A>G	c.801+4A>G	DESCONHECIDO
IVS5-2A>G	c.802-2A>G	DESCONHECIDO
IVS6+1G>T	c.999+1G>T	DESCONHECIDO
IVS6+2T>C	c.999+2T>C	DESCONHECIDO
IVS6-2A>G	c.1000-2A>G	DESCONHECIDO
IVS6-2A>T	c.1000-2A>T	DESCONHECIDO
IVS6-1G>A	c.1000-1G>A	DESCONHECIDO
IVS6-1G>C	c.1000-1G>C	DESCONHECIDO
IVS6-10G>A; IVS6-22C>T	c.[1000-10G>A; 1000-22C>T]	DESCONHECIDO

NP GAL 0719

Nem todas as mutações foram testadas.

#### Efeitos farmacodinâmicos

O tratamento com Galafold em ensaios de farmacodinâmica de Fase 2 resultaram geralmente em aumentos da atividade da  $\alpha$ -Gal A endógena em leucócitos, bem como na pele e nos rins da maioria dos doentes. Em doentes com mutações suscetíveis, verificou-se a tendência de diminuição dos níveis de GL-3 na urina e nos capilares intersticiais do rim.

## Eficácia e segurança clínicas

A eficácia e segurança clínicas do Galafold foram avaliadas em dois ensaios principais de Fase 3 e duas extensões de rótulo aberto (OLE). Todos os doentes receberam a dosagem recomendada de 123 mg de Galafold em dias alternados.

O primeiro ensaio de Fase 3 (ATTRACT) foi um estudo aleatorizado, de rótulo aberto e com comparador ativo, que avaliou a eficácia e segurança de Galafold em comparação com a terapia de reposição enzimática (TRE) (agalsidase beta, agalsidase alfa) em 52 doentes masculinos e femininos com doença de Fabry a receber TRE antes do início do estudo que apresentavam mutações suscetíveis (ensaio com doentes com experiência de TRE). O estudo foi estruturado em dois períodos. Durante o primeiro período (18 meses), os doentes com experiência de TRE foram aleatorizados para passar de TRE para Galafold ou para permanecer com a TRE. O segundo período foi uma extensão opcional de 12 meses, rótulo aberto, em que todos os participantes receberam Galafold.

O segundo ensaio de Fase 3 (FACETS) foi um ensaio de 6 meses, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo (até ao final do mês 6), seguido por um período de 18 meses em rótulo aberto, para avaliar a eficácia e segurança do Galafold em 50 doentes masculinos e femininos com doença de Fabry sem experiência de TRE ou que, tendo recebido TRE, este tinha sido interrompido há pelo menos 6 meses, e apresentando mutações suscetíveis (ensaio com doentes sem experiência de TRE).

O primeiro ensaio OLE (AT1001-041) incluiu doentes dos estudos de Fase 2 e Fase 3 e foi concluído. A extensão média de exposição à dose comercializada de Galafold 123 mg em dias alternados em doentes a concluir o estudo AT1001-041 foi 3,57 ( $\pm 1,23$ ) anos (n=85). A exposição máxima foi de 5,6 anos.

O segundo ensaio OLE (AT1001-042) incluiu doentes que foram transferidos do estudo OLE AT1001-041 e diretamente do estudo de Fase 3 ATTRACT, e está em curso.

### *Função renal*

No ensaio com doentes com experiência de TRE, a função renal permaneceu estável durante até 18 meses de tratamento com Galafold. A média anual da taxa de alteração no  $eGFR_{CKD-EPI}$  foi de  $-0,40$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (95 % IC:  $-2,272$ ,  $1,478$ , n=34) no grupo a receber Galafold em comparação com  $-1,03$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (95 % IC:  $-3,636$ ,  $1,575$ , n=18) no grupo de TRE. A média anual da taxa de alteração desde a linha de base no  $eGFR_{CKD-EPI}$  em doentes tratados durante 30 meses com Galafold foi de  $-1,72$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (95 % IC:  $-2,653$ ,  $-0,782$ , n=31).

No ensaio com doentes sem experiência de TRE e extensão de rótulo aberto, a função renal permaneceu estável durante até 5 anos de tratamento com Galafold. Após uma média de 3,4 anos de tratamento, a média anual da taxa de alteração no  $eGFR_{CKD-EPI}$  foi de  $-0,74$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (95 % IC:  $-1,89$ ,  $0,40$ ; n=41). Não foram observadas diferenças clinicamente significativas durante o período inicial de 6 meses controlado por placebo.

### *Índice de massa ventricular esquerda (iMVE)*

No ensaio com doentes com experiência de TRE, após 18 meses de tratamento com Galafold não se verificou uma diminuição estatisticamente significativa no iMVE ( $p < 0,05$ ). Os valores base foram  $95,3$  g/m<sup>2</sup> para o braço de Galafold e  $92,9$  g/m<sup>2</sup> para o braço de TRE e a alteração média desde a situação basal no iMVE ao Mês 18 foi  $-6,6$  (95 % IC:  $-11,0$ ,  $-2,1$ , n=31) para Galafold e  $-2,0$  (95 % IC:  $-11,0$ ,  $7,0$ , n=13) para TRE. A alteração do iMVE (g/m<sup>2</sup>) entre a linha de base e o mês 18 em doentes com hipertrofia ventricular esquerda (mulheres com iMVE na linha de base  $> 95$  g/m<sup>2</sup> e homens com iMVE na linha de base  $> 115$  g/m<sup>2</sup>) foi de  $-8,4$  (95 % IC:  $-15,7$ ,  $2,6$ , n=13) para migalastate e  $4,5$  (95 % IC:  $-10,7$ ,  $18,4$ , n=5) para TRE. Após tratamento de 30 meses com Galafold, a alteração média desde a linha de base no iMVE foi  $-3,8$  (95 % IC:  $-8,9$ ,  $1,3$ , n=28) e a alteração média desde a linha de base no iMVE em doentes com hipertrofia ventricular esquerda na linha de base foi  $-10,0$  (95 % IC:  $-16,6$ ,  $-3,3$ , n=10).

No ensaio com doentes sem experiência de TRE, o Galafold resultou numa diminuição estatisticamente significativa no iMVE ( $p < 0,05$ ); a alteração média em relação à linha de base do iMVE no mês 18 a 24 foi de -7,7 (95 % IC: -15,4, -0,01,  $n=27$ ). Após acompanhamento na extensão de rótulo aberto, a alteração média em relação à linha de base do iMVE no mês 36 foi de -8,3 (95 % IC: -17,1, 0,4,  $n=25$ ) e no mês 48 foi -9,1 (95% IC: -20,3, 2,0;  $n=18$ ). A alteração média em relação à linha de base do iMVE no mês 18 a 24 em doentes com hipertrofia ventricular esquerda na linha de base (mulheres com iMVE na linha de base  $> 95 \text{ g/m}^2$  ou homens com iMVE na linha de base  $> 115 \text{ g/m}^2$ ) foi de -18,6 (95 % IC: -38,2, 1,0,  $n=8$ ). Após acompanhamento na extensão de rótulo aberto, a alteração média em relação à linha de base do iMVE em doentes com hipertrofia ventricular esquerda na linha de base no mês 36 foi de -30,0 (95 % IC: -57,9, -2,2,  $n=4$ ) e no mês 48 foi -33,1 (IC: -60,9, -5,4;  $n=4$ ). Não foram observadas diferenças clinicamente significativas no iMVE durante o período inicial de 6 meses controlado por placebo.

#### *Substrato da doença*

No ensaio com doentes com experiência de TRE, os níveis plasmáticos de liso-Gb<sub>3</sub> ligeiramente aumentados mas permaneceram baixos e estáveis durante até 18 meses em doentes com mutações suscetíveis tratados com Galafold durante os 30 meses do estudo. Os níveis que mudaram de TRE para Galafold e em doentes que permaneceram no TRE. Os níveis plasmáticos de liso-Gb<sub>3</sub> também se mantiveram baixos em doentes a receber TRE durante até 18 meses.

No ensaio com doentes sem experiência de TRE, o Galafold resultou em reduções estatisticamente significativas nas concentrações plasmáticas de liso-Gb<sub>3</sub> e inclusões de GL-3 nos capilares intersticiais renais em doentes com mutações suscetíveis. Os doentes aleatorizados para Galafold na Fase 1 demonstraram uma maior redução estatisticamente significativa ( $\pm$ DPM) na deposição média de GL-3 nos capilares intersticiais (-0,25 $\pm$ 0,10; -39 %) ao mês 6 em comparação com o placebo (+0,07  $\pm$  0,13; +14 %) ( $p=0,008$ ). Os doentes aleatorizados para o placebo na Fase 1 e que foram mudados para Galafold ao mês 6 (Fase 2) também demonstraram diminuições estatisticamente significativas nas inclusões de GL-3 nos capilares intersticiais ao mês 12 (-0,33 $\pm$ 0,15; -58 %) ( $p=0,014$ ). Foram observadas reduções qualitativas dos níveis de GL-3 em múltiplos tipos de células renais: podócitos, células mesangiais e células endoteliais glomerulares, respetivamente, ao longo de 12 meses de tratamento com Galafold.

#### *Resultados clínicos compostos*

No ensaio com doentes com experiência de TRE, uma análise de um resultado clínico composto constituído por eventos renais, cardíacos e cerebrovasculares ou morte revelou que a frequência dos eventos observada no grupo de tratamento com Galafold foi de 29 % comparado com 44 % no grupo de TRE ao longo de 18 meses. A frequência dos eventos em doentes tratados com Galafold ao longo de 30 meses (32%) foi semelhante à do período de 18 meses.

#### *Resultados notificados por doentes - Escala de Avaliação de Sintomas Gastrointestinais*

No ensaio com doentes sem experiência de TRE, análises da Escala de Avaliação de Sintomas Gastrointestinais demonstraram que o tratamento com Galafold foi associado a melhorias estatisticamente significativas ( $p < 0,05$ ) em comparação com o placebo, entre a linha de base e o mês 6, no campo da diarreia e no campo do refluxo em doentes com sintomas na linha de base. Durante a extensão de rótulo aberto, foram observadas melhorias estatisticamente significativas ( $p < 0,05$ ) em relação à linha de base nos campos da diarreia e indigestão, com uma tendência de melhoria no campo da obstipação.

#### População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Galafold em um ou mais subgrupos da população pediátrica no tratamento da doença de Fabry (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

### Absorção

A biodisponibilidade absoluta (AUC) de uma dose única oral de 150 mg de cloridrato de migalastate ou de uma infusão intravenosa única de 2 horas de 150 mg foi de aproximadamente 75 %. Após uma dose única oral de 150 mg de solução de cloridrato de migalastate, o tempo até à concentração máxima no plasma foi de aproximadamente 3 horas. A exposição plasmática ao migalastate ( $AUC_{0-\infty}$ ) e  $C_{max}$  demonstrou aumentos proporcionais à dose para doses orais de cloridrato de migalastate de 50 mg a 1250 mg.

O migalastate administrado juntamente com uma refeição com elevado teor de gordura, ou 1 hora antes de uma refeição pesada ou ligeira, ou 1 hora após uma refeição ligeira, resultou em reduções significativas, de 37 % a 42 %, na exposição média total ao migalastate ( $AUC_{0-\infty}$ ) e a diminuições de 15 % a 40 % na exposição média máxima ao migalastate ( $C_{max}$ ) em comparação com o estado de jejum. Ver secção 4.2.

### Distribuição

Em voluntários saudáveis, o volume da distribuição ( $V_z/F$ ) do migalastate após doses orais únicas crescentes (25-675 mg migalastate HCl) variaram de 77 a 133 L, indicando que a substância é bem distribuída nos tecidos e superior à água total no corpo (42 litros). Não foi detetada ligação às proteínas plasmáticas no seguimento da administração de cloridrato de [ $^{14}C$ ]-migalastate no intervalo de concentrações entre 1 e 100  $\mu M$ .

### Biotransformação

Com base em dados *in vivo*, o migalastate é um substrato da UGT, que constitui uma via de eliminação menor. Migalastate não é um substrato da P-glicoproteína (P-gP) *in vitro* e considera-se improvável que o migalastate seja suscetível de interações medicamentosas com os citocromos P450. Um ensaio farmacocinético em voluntários masculinos saudáveis com 150 mg [ $^{14}C$ ]-migalastate HCl revelou que 99 % da dose com marcadores radioativos recuperada do plasma era constituída por migalastate não modificado (77 %) e 3 metabolitos desidrogenados de O-glucuronídeo conjugado, M1 a M3 (13 %). Aproximadamente 9 % da radioatividade total não foi atribuída.

### Eliminação

Um ensaio farmacocinético em voluntários masculinos saudáveis com 150 mg de cloridrato de [ $^{14}C$ ]-migalastate revelou que aproximadamente 77 % da dose com marcadores radioativos foi recuperada na urina. 55 % da dose foi excretada na forma de migalastate não modificado e 4 % como metabolitos combinados M1, M2 e M3. Aproximadamente 5 % da radioatividade total da amostra foi em componentes não atribuídos. Aproximadamente 20 % da dose com marcadores radioativos total foi excretada nas fezes, sendo o migalastate não modificado o único componente medido.

No seguimento de doses orais únicas crescentes (25-675 mg de cloridrato de migalastate), não se observaram tendências na clearance (CL/F). À dose de 150 mg, a CL/F foi de aproximadamente 11 a 14 L/h. No seguimento da administração de doses iguais, o tempo médio de semivida de eliminação ( $t_{1/2}$ ) variou entre aproximadamente 3 e 5 horas.

### Populações especiais

#### *Doentes com compromisso renal*

Galafold não foi estudado em indivíduos com doença de Fabry com valor estimado de GFR inferior a 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. Num estudo de dose única com Galafold em indivíduos sem doença de Fabry com diversos graus de insuficiência renal, as exposições aumentaram 4,3 vezes em sujeitos com compromisso renal grave (GFR < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>).

### Doentes com compromisso hepático

Não foram realizados estudos em sujeitos com a função hepática comprometida. Com base nas vias metabólicas e de excreção, não é expectável que uma função hepática diminuída possa afetar a farmacocinética do migalastate.

### Idosos (> 65 anos)

Os estudos clínicos do Galafold incluíram um pequeno número de doentes com idades iguais ou superiores a 65 anos. O efeito da idade foi avaliado numa análise farmacocinética da depuração plasmática (clearance) do migalastate na população do estudo em doentes sem experiência de TRE. A diferença de clearance entre doentes de Fabry com idades  $\geq 65$  anos e  $< 65$  anos foi de 20 %, o que não é considerado clinicamente significativo.

### Sexo

As características farmacocinéticas do migalastate não diferiram significativamente entre mulheres e homens, quer nos voluntários saudáveis quer nos indivíduos com doença de Fabry.

## **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Estudos não clínicos sugerem que não existem perigos específicos para o ser humano com base em estudos de dose única e de doses repetidas, com a exceção da infertilidade transitória e totalmente reversível em ratos macho associada ao tratamento com migalastate. A infertilidade associada ao tratamento com migalastate foi notificada para exposições clinicamente relevantes. A reversão completa foi observada após quatro semanas sem a administração da substância. Achados semelhantes foram observados em contexto pré-clínico no seguimento de tratamentos com outros iminoaçúcares. No estudo de toxicidade embriofetal em coelhos, as observações incluíram morte embriofetal, diminuição do peso médio do feto, ossificação retardada e um ligeiro aumento na incidência de anomalias esqueléticas menores, apenas em doses associadas a toxicidade materna.

Num estudo de carcinogenicidade em ratos com uma duração de 104 semanas, observou-se o aumento da incidência de adenomas das células do ilhéu pancreático em machos, a doses 19 vezes mais elevadas que a exposição (AUC) à dose clinicamente eficaz. Este é um tumor espontâneo comum em ratos macho alimentados *ad libitum*. Perante a ausência de achados semelhantes nas fêmeas, a inexistência de achados ao nível da genotoxicidade ou no estudo de carcinogenicidade com ratinhos Tg.rasH2, e a inexistência de achados pré-neoplásicos pancreáticos em roedores ou macacos, considera-se que esta observação nos ratos macho não está relacionada com o tratamento, sendo a sua relevância para o ser humano desconhecida.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

#### Conteúdo das cápsulas

Amido pré-gelatinizado (milho)

Estearato de magnésio

#### Invólucro das cápsulas

Gelatina

Dióxido de titânio (E171)

Indigotina (E132)

Tinta de impressão  
Shellac  
Óxido de ferro negro  
Hidróxido de potássio

## **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

## **6.3 Prazo de validade**

4 anos

## **6.4 Precauções especiais de conservação**

O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação. Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

## **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Blister de PVC / PCTFE / PVC/Al.  
Tamanho da embalagem: 14 cápsulas.

## **6.6 Precauções especiais de eliminação**

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

## **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/15/1082/001

## **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

26 de maio de 2016



## 10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

DD mês AAAA

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

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

## **B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

## **C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

### **• Relatórios Periódicos de Segurança**

Os requisitos para a apresentação de relatórios periódicos de segurança para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar o primeiro relatório periódico de segurança para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

## **D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

### **• Plano de Gestão do Risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Galafold 123 mg cápsulas duras  
migalastate

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada cápsula contém cloridrato de migalastate equivalente a 123 mg de migalastate

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES****4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

14 cápsulas duras

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Não ingira alimentos pelo menos 2 horas antes e 2 horas depois de tomar o seu medicamento para permitir um jejum de 4 horas. Tomar à mesma hora do dia.

Engolir a cápsula inteira. Não cortar, esmagar ou mastigar a cápsula.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral.

Tomar a cápsula de Galafold em dias alternados e furar o círculo perfurado na lamela blister nos dias em que não toma o Galafold.

**Instruções de abertura**

1. PRESSIONE e segure a patilha à esquerda
2. PUXE para fora o cartão à direita
3. EMPURRE a cápsula através da película metálica
4. EMPURRE o cartão de novo para dentro da embalagem

Para aceder ao folheto informativo, leia o código em baixo.

Código QR a incluir + [www.galafoldsmpc.co.uk](http://www.galafoldsmpc.co.uk)

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/15/1082/001

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

galafold 123 mg cápsulas duras



**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NA EMBALAGEM INTERMÉDIA**

**LAMELA BLISTER**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Galafold 123 mg cápsulas duras  
migalastate

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Amicus Therapeutics (UK) Ltd

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL:

**4. NÚMERO DO LOTE**

LOT:

**5. OUTROS**

Consulte o folheto informativo para mais informações.

Fure os círculos perfurados nos dias em que não toma o Galafold.

Galafold deve ser tomado em dias alternados.

Data de início:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NA EMBALAGEM INTERMÉDIA**

**PELÍCULA METÁLICA DO BLISTER**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

**4. NÚMERO DO LOTE**

LOT:

**5. OUTROS**

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## Folheto informativo: Informação para o doente

### Galafold 123 mg cápsulas duras Migalastate

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos secundários que tenha. Para saber como comunicar efeitos secundários, veja o final da secção 4.

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

#### O que contém este folheto:

1. O que é Galafold e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Galafold
3. Como tomar Galafold
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Galafold
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### 1. O que é Galafold e para que é utilizado

Galafold contém a substância ativa migalastate.

Este medicamento é utilizado para o tratamento de longo prazo da doença de Fabry em adultos e adolescentes com idade a partir dos 16 anos, que possuam determinadas mutações genéticas (alterações).

A doença de Fabry é causada pela ausência ou deficiência de uma enzima denominada alfa-galactosidase A ( $\alpha$ -Gal A). Dependendo do tipo de mutação (alteração) no gene que produz  $\alpha$ -Gal A, a enzima não funciona corretamente ou está completamente ausente. Esta deficiência na enzima conduz a depósitos anormais de uma substância gorda conhecida como globotriaosilceramida (GL-3) nos rins, coração e outros órgãos, que provocam os sintomas da doença de Fabry.

Este medicamento funciona através da estabilização da enzima produzida naturalmente pelo seu corpo, de modo a que esta possa funcionar melhor na redução da quantidade de GL-3 que se acumulou nas células e nos tecidos.

#### 2. O que precisa de saber antes de tomar Galafold

##### Não tome Galafold:

- se tem alergia ao migalastate ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

##### Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de tomar Galafold, caso esteja atualmente a fazer terapia de reposição enzimática.

Se estiver a fazer terapia de reposição enzimática, não deve tomar Galafold.

O seu médico irá monitorizar o seu estado clínico e avaliar se o medicamento está a funcionar a cada 6 meses, enquanto estiver a tomar Galafold. Se o seu estado piorar, o seu médico poderá fazer mais exames ou interromper o tratamento com Galafold.

### **Crianças e adolescentes**

Este medicamento não foi estudado em crianças e adolescentes com menos de 16 anos de idade; por isso, a segurança e eficácia não foram estabelecidas para este grupo etário.

### **Outros medicamentos e Galafold**

Informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se prevê vir a tomar outros medicamentos, pois certos medicamentos podem aumentar ou diminuir a quantidade de Galafold no seu corpo.

### **Gravidez, amamentação e fertilidade**

#### *Gravidez*

A experiência com a utilização deste medicamento em mulheres grávidas é muito limitada. Se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar este medicamento. Deve utilizar um método contraceptivo eficaz enquanto tomar Galafold.

#### *Amamentação*

Se está a amamentar, consulte o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar este medicamento. Ainda não é conhecido se este medicamento passa para o leite materno. O seu médico irá decidir se deve parar de amamentar ou interromper temporariamente o tratamento com o medicamento.

#### *Fertilidade nos homens*

Ainda não é conhecido se este medicamento afeta a fertilidade nos homens. Os efeitos de Galafold sobre a fertilidade em seres humanos não foi estudada.

#### *Fertilidade nas mulheres*

Ainda não é conhecido se este medicamento afeta a fertilidade nas mulheres.

Consulte o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se planeia engravidar.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

É improvável que este medicamento afete a sua capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

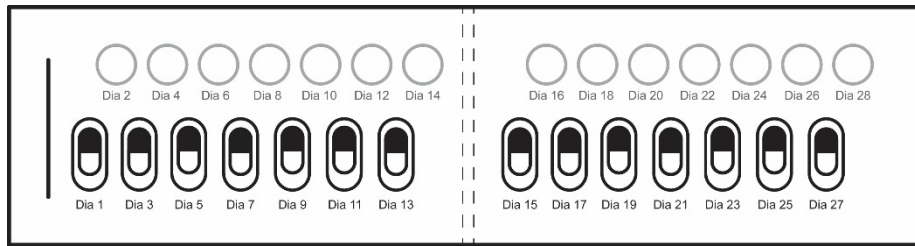
## **3. Como tomar Galafold**

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se tiver dúvidas.

Tome uma cápsula em dias alternados, à mesma hora do dia. Não tome Galafold em dias consecutivos.

Não ingira alimentos pelo menos 2 horas antes e 2 horas depois de tomar o seu medicamento. Este jejum com o mínimo de 4 horas no período de toma do medicamento irá permitir que o medicamento seja totalmente absorvido. Os líquidos transparentes, incluindo bebidas gaseificadas, podem ser consumidos durante este período.

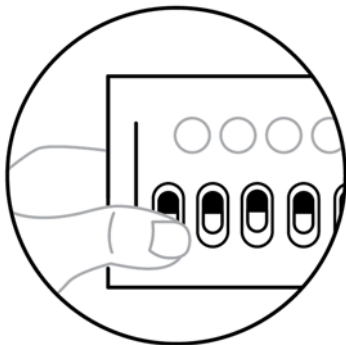
Engula a cápsula inteira. Não corte, esmague ou mastigue a cápsula.



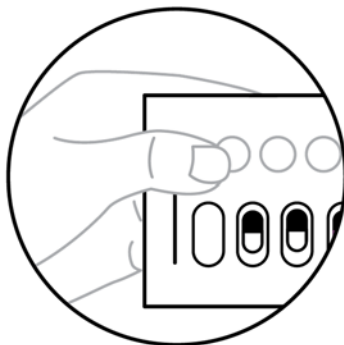
Um blister de Galafold = 14 cápsulas duras = 28 dias de terapia



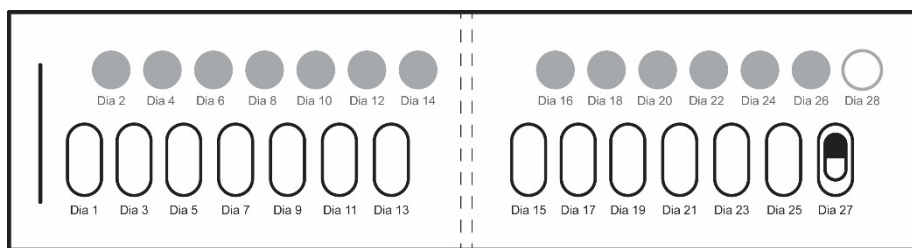
No primeiro dia de toma deste medicamento com um blister novo, registre a data na lamela.



Em seguida, abra o compartimento da cápsula mais à esquerda com a indicação Dia 1.



No dia seguinte, fure o círculo branco perfurado com a indicação Dia 2. Deste modo será mais fácil lembrar-se em que dia não tomou o medicamento. Só deve tomar Galafold em dias alternados.



Depois do Dia 2, continue a avançar para a direita no blister.  
 Alterne diariamente entre a toma de uma cápsula nos dias ímpares e furar os círculos brancos perfurados nos dias pares, até ao dia 28 inclusive.

#### **Se tomar mais Galafold do que deveria**

Se tomar mais cápsulas do que devia, pare de tomar o medicamento e consulte o seu médico. Pode sentir dores de cabeça e tonturas.

#### **Caso se tenha esquecido de tomar Galafold**

Se se esqueceu de tomar a cápsula à hora habitual, mas lembrou-se mais tarde, só deverá tomar a dose falhada de Galafold no período de 12 horas a partir da hora normal em que a dose é tomada. Se tiverem decorrido mais de 12 horas, o doente deverá retomar a ingestão de Galafold no dia de dosagem previsto seguinte, à hora marcada e de acordo com o esquema posológico habitual de dias alternados. Não tome duas cápsulas para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

#### **Se parar de tomar Galafold**

Não pare de tomar este medicamento sem consultar o seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

### **4. Efeitos secundários possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

**Muito frequentes:** podem afetar mais de 1 em cada 10 doentes

- Cefaleia

**Frequentes:** podem afetar até 1 em cada 10 doentes

- |   |   |   |
|---|---|---|
| • Palpitações (sensação do coração a bater) | • níveis elevados de creatina fosfoquinase nas análises ao sangue | • Diminuição do sentido do tato ou da sensibilidade (hipoestesia) |
| • Sensação de andar à roda (vertigens)      | • Aumento de peso   | • Depressão   |
| • Diarreia                                  | • Espasmos musculares   | • Proteína na urina (proteinúria)                                 |
| • Enjoo (náuseas)                           | • Dores musculares (mialgia)                                      | • Falta de ar (dispneia)  |
| • Dores de estômago                         | • Pescoço rígido e dorido (torcicolo)                             | • Sangramento do nariz (epistaxe)                                 |
| • Obstipação                                | • Formigueiro nas extremidades (parestesia)                       | • Exantema  |
| • Boca seca                                 | • Tonturas  | • Comichão persistente (prurido)                                  |
| • Necessidade súbita de defecar             |   | • Dor   |
| • Indigestão (dispepsia)                    |   |   |
| • Cansaço                                   |   |   |

## **Comunicação de efeitos secundários**

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## **5. Como conservar Galafold**

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no blister, após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação. Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

## **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

### **Qual a composição de Galafold**

- A substância ativa é o migalastate. Cada cápsula contém cloridrato de migalastate equivalente a 123 mg de migalastate
- Os outros componentes são:  
Conteúdo das cápsulas: Amido de milho pré-gelatinizado e estearato de magnésio  
Invólucro das cápsulas: Gelatina, dióxido de titânio e indigotina  
Tinta de impressão: Shellac, óxido de ferro negro e hidróxido de potássio

### **Qual o aspeto de Galafold e conteúdo da embalagem**

Cápsulas duras opacas, azuis e brancas, com a indicação “A1001” impressa a preto, contendo um pó branco a castanho claro.

Galafold está disponível numa embalagem blister contendo 14 cápsulas.

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

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



**Fabricante**

Almac Pharma Services Limited  
Seago Industrial Estate  
Portadown, Craigavon  
BT63 5UA  
Reino Unido

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado (se não for possível contactar o seu representante Amicus por telefone, contacte através do endereço de e-mail indicado abaixo):

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

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

**България**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

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

**Danmark**

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

**Malta**

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

**Deutschland**

Amicus Therapeutics GmbH  
Tel: + 49 89 2488 798 10 e 0800 000 2038  
E-mail: MedInfo@amicusrx.com

**Nederland**

Amicus Therapeutics BV  
Tel: + 31 20 235 8510 e 0800 0228399  
E-mail: MedInfo@amicusrx.com

**Eesti**

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

**Norge**

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

**Ελλάδα**

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

**Österreich**

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

**España**

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

**Polska**

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

**France**

Amicus Therapeutics SAS  
Tél: + 33 800 906 788  
E-mail: MedInfo@amicusrx.com

**Portugal**

Amicus Therapeutics, UK Ltd  
Tel: 800812531  
E-mail: MedInfo@amicusrx.com

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

**Outras fontes de informação**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>. Também existem *{i>links<i}* para outros sítios da internet sobre doenças raras e tratamentos.