

**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  $\alpha$ -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 m<sup>2</sup> (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. Kapsułek 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/1,73m<sup>2</sup> (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  $\alpha$ -galaktozydazy A ( $\alpha$ -Gal A), który jest wymagany do metabolizmu substratu

glikosfingolipidów (np. GL-3, lizo-Gb<sub>3</sub>). Zmniejszona aktywność  $\alpha$ -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 pofałdowanych i niestabilnych zmutowanych postaci  $\alpha$ -Gal A. Migalastat jest farmakologicznym białkiem opiekuńczym, którego konstrukcja umożliwia selektywne i odwracalne wiązanie z wysokim powinowactwem z miejscami aktywnymi niektórych zmutowanych form  $\alpha$ -Gal A, których genotypy określa się jako mutacje wrażliwe. Wiązanie migalastatu powoduje stabilizację tych zmutowanych form  $\alpha$ -Gal A w ergastoplazmie i przyspiesza ich odpowiednie kierowanie do lizosomów. Po ich przejściu do lizosomów, dysocjacja migalastatu przywraca aktywność  $\alpha$ -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](http://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.65T>G	c.T65G	V22G
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>C	c.G97C	D33H
c.97G>T	c.G97T	D33Y
c.98A>G	c.A98G	D33G
c.100A>C	c.A100C	N34H
c.100A>G	c.A100G	N34D
c.101A>C	c.A101C	N34T
c.101A>G	c.A101G	N34S
c.102T>G lub c.102T>A	c.T102G lub c.T102A	N34K
c.103G>C lub c.103G>A	c.G103C lub c.G103A	G35R

**Tabela 2: Tabela wrażliwości na Galafold (migalastat)**

Zmiana nukleotydu	Zmiana nukleotydu	Zmiana sekwencji białkowej
c.104G>A	c.G104A	G35E
c.104G>C	c.G104C	G35A
c.104G>T	c.G104T	G35V
c.107T>C	c.T107C	L36S
c.107T>G	c.T107G	L36W
c.108G>C 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>C; 158A>T]	c.A157C/A158T	N53L
c.157A>G	c.A157G	N53D
c.159C>G lub c.159C>A	c.C159G lub c.C159A	N53K
c.160C>T	c.C160T	L54F
c.161T>C	c.T161C	L54P
c.164A>G	c.A164G	D55G
c.164A>T	c.A164T	D55V
c.[164A>T; 170A>T]	c.A164T/A170T	D55V/Q57L
c.167G>A	c.G167A	C56Y
c.167G>T	c.G167T	C56F
c.170A>G	c.A170G	Q57R
c.170A>T	c.A170T	Q57L
c.175G>A	c.G175A	E59K
c.178C>A	c.C178A	P60T
c.178C>T	c.C178T	P60S
c.179C>T	c.C179T	P60L
c.184 185insTAG	c.184 185insTAG	S62delinsLA
c.196G>A	c.G196A	E66K
c.197A>G	c.A197G	E66G
c.207C>A 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.239G>T	c.G239T	G80V
c.247G>A	c.G247A	D83N

**Tabela 2: Tabela wrażliwości na Galafold (migalastat)**

Zmiana nukleotydu	Zmiana nukleotydu	Zmiana sekwencji białkowej
c.253G>A	c.G253A	G85S
c.[253G>A; 254G>A]	c.G253A/G254A	G85N
c.[253G>A; 254G>T; 255T>G]	c.G253A/G254T/T255G	G85M
c.254G>A	c.G254A	G85D
c.261G>C lub c.261G>T	c.G261C lub c.G261T	E87D
c.263A>C	c.A263C	Y88S
c.265C>T	c.C265T	L89F
c.272T>C	c.T272C	I91T
c.286A>G	c.A286G	M96V
c.288G>A 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.320A>G	c.A320G	Q107R
c.322G>A	c.G322A	A108T
c.326A>G	c.A326G	D109G
c.334C>G	c.C334G	R112G
c.335G>A	c.G335A	R112H
c.335G>T	c.G335T	R112L
c.337T>A	c.T337A	F113I
c.337T>C 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.454T>G	c.T454G	Y152D
c.455A>G	c.A455G	Y152C
c.465T>A lub c.465T>G	c.T465A lub c.T465G	D155E
c.466G>A	c.G466A	A156T
c.466G>T	c.G466T	A156S
c.467C>T	c.C467T	A156V



**Tabela 2: Tabela wrażliwości na Galafold (migalastat)**

Zmiana nukleotydu	Zmiana nukleotydu	Zmiana sekwencji białkowej
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.496 497delinsTC	c.496 497delinsTC	L166S
c.496C>G	c.C496G	L166V
c.[496C>G; 497T>G]	c.C496G/T497G	L166G
c.499C>G	c.C499G	L167V
c.506T>C	c.T506C	F169S
c.511G>A	c.G511A	G171S
c.520T>C	c.T520C	C174R
c.520T>G	c.T520G	C174G
c.525C>G lub c.525C>A	c.C525G lub c.C525A	D175E
c.539T>G	c.T539G	L180W
c.540G>C lub c.540G>T	c.G540C lub c.G540T	L180F
c.548G>A	c.G548A	G183D
c.548G>C	c.G548C	G183A
c.550T>A	c.T550A	Y184N
c.551A>G	c.A551G	Y184C
c.553A>G	c.A553G	K185E
c.559 564dup	c.559 564dup	p.M187 S188dup
c.559A>G	c.A559G	M187V
c.560T>C	c.T560C	M187T
c.561G>T lub c.561G>A lub c.561G>C	c.G561T lub c.G561A lub c.G561C	M187I
c.567G>C lub c.567G>T	c.G567C lub c.G567T	L189F
c.572T>A	c.T572A	L191Q
c.580A>G	c.A580G	T194A
c.581C>T	c.C581T	T194I
c.584G>T	c.G584T	G195V
c.586A>G	c.A586G	R196G
c.593T>C	c.T593C	I198T
c.595G>A	c.G595A	V199M
c.596T>C	c.T596C	V199A
c.596T>G	c.T596G	V199G
c.599A>G	c.A599G	Y200C
c.602C>A	c.C602A	S201Y
c.602C>T	c.C602T	S201F
c.608A>T	c.A608T	E203V
c.609G>C lub c.609G>T	c.G609C lub c.G609T	E203D
c.610T>G	c.T610G	W204G
c.611G>T	c.G611T	W204L
c.613C>A	c.C613A	P205T
c.613C>T	c.C613T	P205S
c.614C>T	c.C614T	P205L
c.619T>C	c.T619C	Y207H
c.620A>C	c.A620C	Y207S
c.623T>G	c.T623G	M208R
c.628C>T	c.C628T	P210S
c.629C>T	c.C629T	P210L

**Tabela 2: Tabela wrażliwości na Galafold (migalastat)**

Zmiana nukleotydu	Zmiana nukleotydu	Zmiana sekwencji białkowej
c.638A>G	c.A638G	K213R
c.638A>T	c.A638T	K213M
c.640C>T	c.C640T	P214S
c.641C>T	c.C641T	P214L
c.643A>G	c.A643G	N215D
c.644A>G	c.A644G	N215S
c.[644A>G; 937G>T]	c.A644G/G937T	N215S/D313Y
c.644A>T	c.A644T	N215I
c.646T>G	c.T646G	Y216D
c.647A>C	c.A647C	Y216S
c.647A>G	c.A647G	Y216C
c.655A>C	c.A655C	I219L
c.656T>A	c.T656A	I219N
c.656T>C	c.T656C	I219T
c.659G>A	c.G659A	R220Q
c.659G>C	c.G659C	R220P
c.662A>C	c.A662C	Q221P
c.671A>C	c.A671C	N224T
c.671A>G	c.A671G	N224S
c.673C>G	c.C673G	H225D
c.682A>G	c.A682G	N228D
c.683A>G	c.A683G	N228S
c.687T>A lub c.687T>G	c.T687A lub c.T687G	F229L
c.695T>C	c.T695C	I232T
c.712A>G	c.A712G	S238G
c.713G>A	c.G713A	S238N
c.716T>C	c.T716C	I239T
c.717A>G	c.A717G	I239M
c.720G>C 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.748C>A	c.C748A	Q250K
c.749A>C	c.A749C	Q250P
c.749A>G	c.A749G	Q250R
c.750G>C	c.G750C	Q250H
c.758T>C	c.T758C	I253T
c.758T>G	c.T758G	I253S
c.760-762delGTT lub c.761-763del	c.760_762delGTT lub c.761_763del	p.V254del
c.769G>C	c.G769C	A257P
c.770C>G	c.C770G	A257G

**Tabela 2: Tabela wrażliwości na Galafold (migalastat)**

Zmiana nukleotydu	Zmiana nukleotydu	Zmiana sekwencji białkowej
c.770C>T	c.C770T	A257V
c.772G>C lub c.772G>A	c.G772C lub c.G772A	G258R
c.773G>T	c.G773T	G258V
c.776C>A	c.C776A	P259Q
c.776C>G	c.C776G	P259R
c.776C>T	c.C776T	P259L
c.779G>A	c.G779A	G260E
c.779G>C	c.G779C	G260A
c.781G>A	c.G781A	G261S
c.781G>C	c.G781C	G261R
c.781G>T	c.G781T	G261C
c.788A>G	c.A788G	N263S
c.790G>T	c.G790T	D264Y
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
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

**Tabela 2: Tabela wrażliwości na Galafold (migalastat)**

Zmiana nukleotydu	Zmiana nukleotydu	Zmiana sekwencji białkowej
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>A	c.G902A	R301Q
c.902G>C	c.G902C	R301P
c.902G>T	c.G902T	R301L
c.907A>T	c.A907T	I303F
c.908T>A	c.T908A	I303N
c.911G>A	c.G911A	S304N
c.911G>C	c.G911C	S304T
c.919G>A	c.G919A	A307T
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
c.950T>C	c.T950C	I317T
c.955A>T	c.A955T	I319F
c.956T>C	c.T956C	I319T
c.958A>C	c.A958C	N320H
c.959A>T	c.A959T	N320I
c.962A>G	c.A962G	Q321R
c.962A>T	c.A962T	Q321L
c.963G>C 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.967C>A	c.C967A	P323T
c.968C>G	c.C968G	P323R
c.973G>A	c.G973A	G325S
c.973G>C	c.G973C	G325R
c.978G>C 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>C	c.A989C	Q330P
c.989A>G	c.A989G	Q330R
c.1001G>A	c.G1001A	G334E
c.1010T>C	c.T1010C	F337S
c.1012G>A	c.G1012A	E338K

**Tabela 2: Tabela wrażliwości na Galafold (migalastat)**

Zmiana nukleotydu	Zmiana nukleotydu	Zmiana sekwencji białkowej
c.1013A>T	c.A1013T	E338V
c.1016T>A	c.T1016A	V339E
c.1016T>C	c.T1016C	V339A
c.1027C>A	c.C1027A	P343T
c.1028C>T	c.C1028T	P343L
c.1033T>C	c.T1033C	S345P
c.1046G>C	c.G1046C	W349S
c.1055C>G	c.C1055G	A352G
c.1055C>T	c.C1055T	A352V
c.1061T>A	c.T1061A	I354K
c.1066C>G	c.C1066G	R356G
c.1066C>T	c.C1066T	R356W
c.1067G>A	c.G1067A	R356Q
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
c.1139C>T	c.C1139T	P380L
c.1153A>G	c.A1153G	T385A
c.1168G>A	c.G1168A	V390M
c.1171A>G	c.A1171G	K391E
c.1172A>C	c.A1172C	K391T
c.1175G>C	c.G1175C	R392T
c.1184G>A	c.G1184A	G395E
c.1184G>C	c.G1184C	G395A
c.1192G>A	c.G1192A	E398K
c.1202_1203insGACTTC	c.1202_1203insGACTTC	p.T400_S401dup
c.1208T>C	c.T1208C	L403S
c.1222A>T	c.A1222T	N408Y
c.1225C>A	c.C1225A	P409T
c.1225C>G	c.C1225G	P409A
c.1225C>T	c.C1225T	P409S
c.1228A>G	c.A1228G	T410A
c.1229C>T	c.C1229T	T410I
c.1232G>A	c.G1232A	G411D

**Tabela 2: Tabela wrażliwości na Galafold (migalastat)**

Zmiana nukleotydu	Zmiana nukleotydu	Zmiana sekwencji białkowej
c.1234A>C	c.A1234C	T412P
c.1235C>A	c.C1235A	T412N
c.1253A>G	c.A1253G	E418G
c.1261A>G	c.A1261G	M421V

NP GAL 0719

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 prawidłowe.

**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>A	c.T2A	M1K
c.2T>C	c.T2C	M1T
c.2T>G	c.T2G	M1R
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
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>A	c.G127A	G43S
c.127G>C	c.G127C	G43R
c.128G>A	c.G128A	G43D
c.128G>T	c.G128T	G43V

**Tabela 3: Mutacje niewrażliwe na Galafold (migalastat)**

Zmiana nukleotydu	Zmiana nukleotydu	Zmiana sekwencji białkowej
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.136C>T	c.C136T	H46Y
c.137A>G	c.A137G	H46R
c.137A>T	c.A137T	H46L
c.[138C>G; 153G>T; 167G>T]	c.C138G/G153T/G167T	H46Q/M51I/C56F
c.139T>C lub c.139T>A	c.T139C lub c.T139A	W47R
c.139T>G	c.T139G	W47G
c.140G>A lub 141G>A	c.G140A lub 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>A	c.C145A	R49S
c.145C>G	c.C145G	R49G
c.145C>T	c.C145T	R49C
c.146G>C	c.G146C	R49P
c.146G>T	c.G146T	R49L
c.148T>C lub c.150C>G lub c.150C>A	c.T148C lub c.C150G lub c.C150A	F50L
c.149T>G	c.T149G	F50C
c.154T>A lub c.155G>C	c.T154A lub c.G155C	C52S
c.154T>C	c.T154C	C52R
c.154T>G	c.T154G	C52G
c.155G>A	c.G155A	C52Y
c.155G>T	c.G155T	C52F
c.156C>A	c.C156A	C52X
c.156C>G	c.C156G	C52W
c.166T>A lub c.167G>C	c.T166A lub c.G167C	C56S
c.166T>G	c.T166G	C56G
c.168C>A	c.C168A	C56X
c.187T>A lub c.188G>C	c.T187A lub c.G188C	C63S
c.187T>C	c.T187C	C63R
c.188G>A	c.G188A	C63Y
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; 334C>T]	c.G196C/C334T	E66Q/R112C
c.[196G>C; 1061T>A]	c.G196C/T1061A	E66Q/I354K
c.202C>T	c.C202T	L68F
c.206T>C	c.T206C	F69S
c.208A>G	c.A208G	M70V
c.215T>G	c.T215G	M72R
c.218C>A	c.C218A	A73E
c.227T>G	c.T227G	M76R

**Tabela 3: Mutacje niewrażliwe na Galafold (migalastat)**

Zmiana nukleotydu	Zmiana nukleotydu	Zmiana sekwencji białkowej
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.254G>T	c.G254T	G85V
c.256T>C	c.T256C	Y86H
c.256T>G	c.T256G	Y86D
c.257A>G	c.A257G	Y86C
c.258T>G 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>A	c.G274A	D92N
c.274G>C	c.G274C	D92H
c.274G>T	c.G274T	D92Y
c.275A>G	c.A275G	D92G
c.275A>T	c.A275T	D92V
c.277G>A	c.G277A	D93N
c.277G>T	c.G277T	D93Y
c.278A>G	c.A278G	D93G
c.278A>T	c.A278T	D93V
c.279C>G lub c.279C>A	c.C279G lub c.C279A	D93E
c.280T>A lub c.281G>C	c.T280A lub c.G281C	C94S
c.[280T>A; 281G>C]	c.T280A/G281C	C94T
c.280T>G	c.T280G	C94G
c.281G>A	c.G281A	C94Y
c.281G>T	c.G281T	C94F
c.283T>G	c.T283G	W95G
c.284G>A lub c.285G>A	c.G284A lub c.G285A	W95X
c.284G>C	c.G284C	W95S
c.284G>T	c.G284T	W95L
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



**Tabela 3: Mutacje niewrażliwe na Galafold (migalastat)**

Zmiana nukleotydu	Zmiana nukleotydu	Zmiana sekwencji białkowej
c.331C>T	c.C331T	Q111X
c.334C>A	c.C334A	R112S
c.334C>T	c.C334T	R112C
c.338T>C	c.T338C	F113S
c.347G>T	c.G347T	G116V
c.350T>G	c.T350G	I117S
c.355C>T	c.C355T	Q119X
c.358C>G	c.C358G	L120V
c.[358C>T; 359T>C]	c.C358T/T359C	L120S
c.359T>C	c.T359C	L120P
c.[359T>C; 361G>A]	c.T359C/G361A	L120P/A121T
c.361G>C	c.G361C	A121P
c.369T>G lub c.369T>A	c.T369G lub c.T369A	Y123X
c.371T>A	c.T371A	V124D
c.374A>C	c.A374C	H125P
c.[374A>T; 383G>A]	c.A374T/G383A	H125L/G128E
c.379A>T	c.A379T	K127X
c.383G>T	c.G383T	G128V
c.386T>C	c.T386C	L129P
c.388A>G	c.A388G	K130E
c.389A>G	c.A389G	K130R
c.392T>A	c.T392A	L131Q
c.392T>C	c.T392C	L131P
c.394G>A 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
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.442A>C lub c.444T>A lub c.444T>G	c.A442C lub c.T444A lub c.T444G	S148R
c.443G>A	c.G443A	S148N
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

**Tabela 3: Mutacje niewrażliwe na Galafold (migalastat)**

Zmiana nukleotydu	Zmiana nukleotydu	Zmiana sekwencji białkowej
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.497T>C	c.T497C	L166P
c.500T>A	c.T500A	L167Q
c.500T>C	c.T500C	L167P
c.502A>C	c.A502C	K168Q
c.503A>G	c.A503G	K168R
c.504A>C 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>A lub c.515G>C	c.T514A lub c.G515C	C172S
c.514T>C	c.T514C	C172R
c.514T>G	c.T514G	C172G
c.515G>A	c.G515A	C172Y
c.515G>T	c.G515T	C172F
c.516T>G	c.T516G	C172W
c.519C>A 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.550T>G	c.T550G	Y184D
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
c.601T>C	c.T601C	S201P
c.604T>C	c.T604C	C202R
c.[604T>C; 644A>G]	c.T604C/A644G	p.C202R/N215S
c.605G>A	c.G605A	C202Y
c.606T>G	c.T606G	C202W
c.607G>A	c.G607A	E203K

**Tabela 3: Mutacje niewrażliwe na Galafold (migalastat)**

Zmiana nukleotydu	Zmiana nukleotydu	Zmiana sekwencji białkowej
c.610T>C lub c.610T>A	c.T610C lub c.T610A	W204R
c.611G>A lub c.612G>A	c.G611A lub 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>A lub c.668G>C	c.T667A lub c.G668C	C223S
c.667T>C	c.T667C	C223R
c.667T>G	c.T667G	C223G
c.668G>A	c.G668A	C223Y
c.668G>T	c.G668T	C223F
c.670A>G	c.A670G	N224D
c.674A>G	c.A674G	H225R
c.676T>C 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.680G>T	c.G680T	R227L
c.688G>A	c.G688A	A230T
c.691G>A	c.G691A	D231N
c.691G>T	c.G691T	D231Y
c.692A>C	c.A692C	D231A
c.692A>G	c.A692G	D231G
c.692A>T	c.A692T	D231V
c.695T>G	c.T695G	I232S
c.700G>T	c.G700T	D234Y
c.701A>G	c.A701G	D234G
c.701A>T	c.A701T	D234V
c.702T>G 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.706T>G	c.T706G	W236G
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

**Tabela 3: Mutacje niewrażliwe na Galafold (migalastat)**

Zmiana nukleotydu	Zmiana nukleotydu	Zmiana sekwencji białkowej
c.712A>C lub c.714T>A lub c.714T>G	c.A712C lub c.T714A lub c.T714G	S238R
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; 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>A	c.G796A	D266N
c.796G>C	c.G796C	D266H
c.796G>T	c.G796T	D266Y
c.797A>C	c.A797C	D266A
c.797A>G	c.A797G	D266G
c.797A>T	c.A797T	D266V
c.798T>A 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.815A>T	c.A815T	N272I
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

**Tabela 3: Mutacje niewrażliwe na Galafold (migalastat)**

Zmiana nukleotydu	Zmiana nukleotydu	Zmiana sekwencji białkowej
c.826A>T	c.A826T	S276C
c.830G>A lub c.831G>A	c.G830A lub c.G831A	W277X
c.834T>G lub c.834T>A	c.T834G lub c.T834A	N278K
c.835C>A	c.C835A	Q279K
c.835C>T	c.C835T	Q279X
c.836A>G	c.A836G	Q279R
c.[836A>T; 902G>A]	c.A836T/902G>A	Q279L/R301Q
c.837G>C 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

**Tabela 3: Mutacje niewrażliwe na Galafold (migalastat)**

Zmiana nukleotydu	Zmiana nukleotydu	Zmiana sekwencji białkowej
c.961C>G	c.C961G	Q321E
c.961C>T	c.C961T	Q321X
c.963_964GG>CA	c.G963C/G964A	Q321H/D322N
c.974G>A	c.G974A	G325D
c.979C>A	c.C979A	Q327K
c.980A>G	c.A980G	Q327R
c.982G>A 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>A lub c.1020G>A	c.G1019A lub c.G1020A	W340X
c.1019G>C	c.G1019C	W340S
c.1021G>A	c.G1021A	E341K
c.1021G>T	c.G1021T	E341X
c.1022A>G	c.A1022G	E341G
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.[1067G>A; 1078G>C]	c.G1067A/G1078C	R356Q/G360R
c.1069C>T	c.C1069T	Q357X
c.1072G>A	c.G1072A	E358K
c.1081G>A lub c.1081G>C	c.G1081A lub c.G1081C	G361R
c.1081G>T	c.G1081T	G361X
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.1124G>T	c.G1124T	G375V

**Tabela 3: Mutacje niewrażliwe na Galafold (migalastat)**

Zmiana nukleotydu	Zmiana nukleotydu	Zmiana sekwencji białkowej
c.1130C>A	c.C1130A	A377D
c.1132T>C	c.T1132C	C378R
c.1133G>A	c.G1133A	C378Y
c.1133G>C	c.G1133C	C378S
c.1133G>T	c.G1133T	C378F
c.1144T>C	c.T1144C	C382R
c.1145G>A	c.G1145A	C382Y
c.1146C>G	c.C1146G	C382W
c.1147T>C 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.1160T>C	c.T1160C	L387P
c.1163T>C	c.T1163C	L388P
c.1165C>G	c.C1165G	P389A
c.1166C>G	c.C1166G	P389R
c.1166C>T	c.C1166T	P389L
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.1228A>C	c.A1228C	T410P
c.1229C>A	c.C1229A	T410K
c.1241T>C	c.T1241C	L414S
c.1243C>T	c.C1243T	L415F
c.1244T>C	c.T1244C	L415P
c.1246C>T	c.C1246T	Q416X
c.1247_1248CT>AA	c.C1247A/T1248A	L417K
c.1247A>C	c.A1247C	Q416P
c.1250T>C	c.T1250C	L417P
c.1250T>G	c.T1250G	L417R
c.1288T>C	c.T1288C	X430Q
c.18delA	c.18delA	p.P6fs*114
c.26delA	c.26delA	p.H9Lfs*111
c.32delG	c.32delG	p.G11Afs*109
c.33delC	c.33delC	p.G11fs*109
c.34_42del	c.34_42del	p.C12_L14del
c.34_57del	c.34_57del	p.C12_L19del
c.35_47del	c.35_47del	p.C12Ffs*104
c.42_48delTGCGCTT	c.42_48delTGCGCTT	p.L14Sfs*12
c.58_72del	c.58_72del	p.A20_W24del

**Tabela 3: Mutacje niewrażliwe na Galafold (migalastat)**

Zmiana nukleotydu	Zmiana nukleotydu	Zmiana sekwencji białkowej
c.58_83del	c.58_83del	p.A20_G28delfs*2
c.85dupG	c.85dupG	p.A29Gfs*1
c.89delG	c.89delG	p.R30Kfs*89
c.123_126dupCATG	c.123_126dupCATG	p.G43Hfs*13
c.123delC	c.123delC	p.T41fs*79
c.124_125del	c.124_125del	p.M42Gfs*12
c.125_137del	c.125_137del	p.M42Tfs*74
c.134_138delTGCACinsGCTCG	c.134_138delTGCACinsGCTCG	L45R/H46S
c.147_148insCCC	c.147_148insCCC	p.49insP
c.147_148insCGC	c.147_148insCGC	p.R49ins
c.154delT	c.154delT	p.C52Afs*68
c.157_160delAACC	c.157_160delAACC	p.C52fs*67
c.162delT	c.162delT	p.L54fs*66
c.172delG	c.172delG	p.E58Kfs*61
c.181_182dupA	c.181_182dupA	p.D61Efs*5
c.184delT	c.184delT	p.S62Pfs*58
c.186delC	c.186delC	p.S62fs*58
c.210insT	c.210insT	p.E71X
c.214delA	c.214delA	p.M72Wfs*47
c.256delT	c.256delT	p.Y88Mfs*42
c.259_276del	c.259_276del	p.87_92del
c.267_268dupCT	c.267_268dupCT	p.C90Sfs*31
c.270delC	c.270delC	p.C90X
c.281_286delinsT	c.281_286delinsT	p.C94Ffs*26
c.290delC	c.290delC	p.A97Vfs*22
c.297_298del	c.297_298del	p.Q99fs*22
c.297_300delAAGA	c.297_300delAAGA	p.Q99fs*19
c.305delC	c.305delC	p.S102X
c.317_327del	c.317_327del	p.S102fs*16
c.323_324insCAGA	c.323_324insCAGA	p.D109Rfs*14
c.336del18	c.336del18	p.I13del6aa
c.354_368del	c.354_368del	p.Q119_Y123del
c.354_368del15	c.354_368del15	Q119_Y123del5
c.358del6	c.358del6	p.I20del2aa/L120H
c.363delT	c.363delT	p.A121fs*8
c.402delT	c.402delT	p.Y134X
c.409delG	c.409delG	p.V137Lfs*27
c.413dupG	c.413dupG	p.G138fs*2
c.421delA	c.421delA	p.T141Pfs*23
c.426dupC	c.426dupC	p.A143Rfs*13
c.428dupC	c.428dupC	p.G144Qfs*12
c.452delA	c.452delA	p.Y151Sfs*13
c.457_459del	c.457_459del	p.I53delD
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.I52insD
c.520delT	c.520delT	p.C174Vfs*17
c.560delT	c.560delT	p.M187Sfs*3
c.568delG	c.568delG	p.A190Pfs*1



**Tabela 3: Mutacje niewrażliwe na Galafold (migalastat)**

Zmiana nukleotydu	Zmiana nukleotydu	Zmiana sekwencji białkowej
c.590delG	c.590delG	p.S197Tfs*42
c.606delT	c.606delT	p.C202Wfs*37
c.613_621del	c.613_621del	p.205_207del
c.614delC	c.614delC	p.P205Lfs*34
c.618_619del	c.618_619del	p.L206fs*24
c.621dupT	c.621dupT	p.M208Yfs*24
c.646delT	c.646delT	p.Y216Ifs*23
c.646dupT	c.646dupT	p.Y216Lfs*15
c.650_663dup14	c.650_663dup14	p.Q221fs*23
c.672_673ins37	c.672_673ins37	p.H225Tfs*18
c.674_732del	c.674_732del	p.H225Lfs*5
c.678delG	c.678delG	p.A230Lfs*9
c.700_702del	c.700_702del	p.D234del
c.715_717del	c.715_717del	p.delI239
c.716dupT	c.716dupT	p.I239fs*10
c.718_719del	c.718_719del	p.K240Efs*8
c.719delA	c.719delA	p.K240Rfs*29
c.719dupA	c.719dupA	p.K240fs*9
c.722delG	c.722delG	p.S241Ifs*27
c.723dupT	c.723dupT	p.I242Yfs*8
c.732delC	c.732delC	p.D244fs*24
c.736_739delinsCAA	c.736_739delinsCAA	p.T246Qfs*21
c.741ins9	c.741ins9	p.247ins3
c.744_745del	c.744_745del	p.F248Lfs*6
c.744delT	c.744delT	p.F248Lfs*20
c.746_747del	c.746_747del	p.N249Tfs*5
c.756delA	c.756delA	p.I253Vfs*14
c.759delT	c.759delT	p.I253Mfs*15
c.760dupG	c.760dupG	p.V254Gfs*1
c.761_762del	c.761_762del	p.V254Gfs*9
c.774_775del	c.774_775del	p.G258fx*5
c.777delA	c.777delA	p.P259fs*9
c.782dupG	c.782dupG	p.G261fs*3
c.802-2_802-3delCA	c.802-2_802-3delCA	NIEZNANA
c.803_806delTAGT	c.803_806delTAGT	p.L268X
c.807delG	c.807delG	p.V269fs*12
c.833_845del	c.833_845del	p.W277fs*34
c.833delA	c.833delA	p.N278Ifs*3
c.833dupA	c.833dupA	p.N278Kfs*20
c.838_849del	c.838_849del	p.Q280_283del
c.841_844delGTAA	c.841_844delGTAA	p.Q280fs*34
c.842_844del	c.842_844del	p.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

**Tabela 3: Mutacje niewrażliwe na Galafold (migalastat)**

Zmiana nukleotydu	Zmiana nukleotydu	Zmiana sekwencji białkowej
c.909_918del	c.909_918del	p.I303Mfs*10
c.914delC	c.914delC	p.P305Lfs*11
c.931delC	c.931delC	p.L311Ffs*5
c.931dupC	c.931dupC	p.L311Pfs*4
c.941_961del	c.941_961del	p.D315_Q321del
c.946_954dup	c.946_954dup	p.V316_A318dup
c.946_966del	c.946_966del	p.V316_D322del
c.946delG	c.946delG	p.V316X
c.950_954dupTTGCC	c.950_954dupTTGCC	p.A318fs*31
c.972delG	c.972delG	p.G325Afs*21
c.974dupG	c.974dupG	p.G325fs*7
c.986delA	c.986delA	p.Y329Sfs*18
c.988delC	c.988delC	p.Q330Sfs*17
c.994delA	c.994delA	p.R332Dfs*15
c.994dupA	c.994dupA	p.R332Kfs*5
c.996_999del	c.996_999del	p.R332fs*14
c.997dupC	c.997dupC	p.Q333Pfs*5
c.1011_1029del	c.1011_1029del	p.F337fs*4
c.1017_1020delins24	c.1017_1020delins24	p.V339fs*7
c.1017_1027del	c.1017_1027del	p.V339fs*5
c.1021delG	c.1021delG	p.E341Nfs*6
c.1025delG	c.1025delG	p.R342Hfs*5
c.1028delC	c.1028delC	p.343Lfs*3
c.1029_1030delTC	c.1029_1030delTC	p.P343fs*29
c.1030_1031insT	c.1030_1031insT	p.L344fs*30
c.1033_1034del	c.1033_1034del	p.S345Rfs*28
c.1037delG	c.1037delG	p.G346Afs*1
c.1040dupT	c.1040dupT	p.L347Ffs*27
c.1041dupA	c.1041dupA	p.L347fs*27
c.1042dupG	c.1042dupG	p.A348Gfs*26
c.1043_1044insG	c.1043_1044insG	p.A348fs*26
c.1049delC	c.1049delC	p.A350Vfs*1
c.1055_1056delCT	c.1055_1056delCT	p.A352Dfs*20
c.1055_1057dup	c.1055_1057dup	p.353insT
c.1057_1058del	c.1057_1058del	p.M353Dfs*20
c.1072_1074del	c.1072_1074del	p.358delE
c.1074_1075del	c.1074_1075del	p.E358Dfs*15
c.1077delT	c.1077delT	p.I359Mfs*31
c.1081_1100del	c.1081_1100del	p.G360fs*7
c.1086_1098del	c.1086_1098del	p.P362fs*24
c.1088delG	c.1088delG	p.R363Pfs*27
c.1091_1092del	c.1091_1092del	p.S364Lfs*9
c.1093dupT	c.1093dupT	p.Y365Lfs*9
c.1095delT	c.1095delT	p.Y365X
c.1096_1100del	c.1096_1100del	p.Y365fs*7
c.1102delG	c.1102delG	p.A368Qfs*21
c.1102delGinsTTATAC	c.1102delGinsTTATAC	p.A368delinsFYfs*23
c.1114_1115insTCCC	c.1114_1115insTCCC	p.G373Pfs*1
c.1122_1125del	c.1122_1125del	p.K374fs*15
c.1123_1175del	c.1123_1175del	p.G375_R392del

**Tabela 3: Mutacje niewrażliwe na Galafold (migalastat)**

Zmiana nukleotydu	Zmiana nukleotydu	Zmiana sekwencji białkowej
c.1124_1129del	c.1124_1129del	G375_V376del
c.1129_1140dup	c.1129_1140dup	A377_P380dup
c.1139delC	c.1139delC	p.380Lfs*10
c.1145_1149del	c.1145_1149del	p.C382Yfs*14
c.1146_1148del	c.1146_1148del	p.383delF
c.1151_1152delinsAT	c.1151_1152delinsAT	p.I384N
c.1156_1157del	c.1156_1157del	p.Q386Afs*10
c.1167dupT	c.1167dupT	p.P389fs*9
c.1168insT	c.1168insT	p.V390fs*9
c.1176_1179del	c.1176_1179del	p.R392Sfs*1
c.1177_1178del	c.1177_1178del	p.K393Afs*4
c.1181_1183dup	c.1181_1183dup	L394_G395insV
c.1181_1192del	c.1181_1192del	p.L394_E398delinsQ
c.1187delT	c.1187delT	p.F396Sfs*7
c.1187dupT	c.1187dupT	p.F396fs*2
c.1188delC	c.1188delC	p.F396fs*7
c.1193_1196delAATG	c.1193_1196delAATG	p.E398Gfs*3
c.1201dupT	c.1201dupT	p.S401Ffs*49
c.1202dupC	c.1202dupC	p.R402Kfs*48
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.1226_1231del	c.1226_1231del	p.409_410delinsR
c.1235_1236del	c.1235_1236del	p.T412Sfs*37
c.1277_1278del	c.1277_1278del	p.K426Rfs*23
c.1281_1282insCTTA	c.1281_1282insCTTA	p.L429Ifs*21
c.1284_1287del	c.1284_1287del	p.L428Ffs*23
g.941_5845del	c.1-179_369+577del	p.?(Exon1_2del)
g.2594_10904dup	c.195-2500_999+197dup	NIEZNANA
g.2934_6378del	c.194+1561_370-891del	NIEZNANA (E66_Y123del; del Exon2?)
g.2979_6442del	c.194+1606_369+1174del	NIEZNANA (E66_Y123del; del Exon2)
g.3260_6410del	c.194+1887_370-859del	NIEZNANA (E66_Y123del; del Exon2?)
g.3396_6012del	c.194+2023_370-1257del	NIEZNANA (E66_Y123del; del Exon2?)
g.3422_6041delinsCG	c.194+2049_369+773del2620insCG	NIEZNANA
g.5052_5079del28	g.5052_5079del28	NIEZNANA
g.5106_5919delins231	c.207_369+651del814ins231	NIEZNANA (del Exon2?)
g.5271_9366del4096insT	c.369+3_639+954del3129insT	NIEZNANA (del Exon3 lubaz 4?)
g.6009_9741del	c.369+741_640-390del	NIEZNANA (del Exon3 lubaz 4?)

**Tabela 3: Mutacje niewrażliwe na Galafold (migalastat)**

Zmiana nukleotydu	Zmiana nukleotydu	Zmiana sekwencji białkowej
g.6547_9783del	c.369+1279_640-348del	NIEZNANA (del Exon3 lubaz 4?)
g.6736_11545del	c.370-533_c.1290+277del	NIEZNANA (del Exon3 7?)
g.7086_7487del	c.370-183_547+41del	NIEZNANA (del Exon3?)
g.[10237_11932del; 11933_12083inv; 12084_12097del]	g.10237_11932del/11933_12083i nv/12084_12097del	NIEZNANA
g.>5.5kdel w 3UTR	c.?_?del	NIEZNANA (delExon3 3'UTR?)
g.?_?del	c.?_?	NIEZNANA (del Exon1_2?)
g.?_?del	c.195-?_547+?del	NIEZNANA (del Exon2 3?)
g.?_?del	c.?_?del	NIEZNANA (del Exon5 7?)
g.?_?dup	c.?_?dup	NIEZNANA (Exon2_4dup?)
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
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+1G>T	c.547+1G>T	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
IVS3-2A>G	c.548-2A>G	NIEZNANA
IVS3-162A>T	c.548-162A>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
IVS4-1G>A	c.640-1G>A	NIEZNANA
IVS4-1G>T	c.640-1G>T	NIEZNANA
IVS4-2A>T	c.640-2A>T	NIEZNANA
IVS4-3C>G	c.640-3C>G	NIEZNANA
IVS4-4A>C	c.640-4A>C	NIEZNANA
IVS4-11T>A	c.640-11T>A	NIEZNANA
IVS4-859C>T	c.640-859C>T	NIEZNANA
IVS5+1G>T	c.801+1G>T	NIEZNANA

**Tabela 3: Mutacje niewrażliwe na Galafold (migalastat)**

Zmiana nukleotydu	Zmiana nukleotydu	Zmiana sekwencji białkowej
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
IVS6-1G>A	c.1000-1G>A	NIEZNANA
IVS6-1G>C	c.1000-1G>C	NIEZNANA
IVS6-2A>G	c.1000-2A>G	NIEZNANA
IVS6-2A>T	c.1000-2A>T	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  $\alpha$ -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  $-0,40 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  (95% CI:  $-2,272, 1,478$ ; n=34) w grupie przyjmującej Galafold w porównaniu z  $-1,03 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  (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  $-1,72 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  (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 wyniósł  $-0,74 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  (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  $95,3 \text{ g/m}^2$  dla grupy Galafold i  $92,9 \text{ g/m}^2$  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 ( $\text{g/m}^2$ ) od wartości początkowej do 18. miesiąca u pacjentów z hipertrofią lewej komory (kobiety z wyjściową wartością LVMI  $> 95 \text{ g/m}^2$  i mężczyźni z wyjściową wartością LVMI  $> 115 \text{ g/m}^2$ ) 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-Gb<sub>3</sub> w osoczu nieznacznie się zwiększył, ale pozostawał niski u pacjentów z wrażliwymi mutacjami leczonymi produktem Galafold przez 30 miesięcy trwania badania. Stężenie lizo-Gb<sub>3</sub> 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-Gb<sub>3</sub> 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 śródbłonna 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 zaparć.

#### 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 [<sup>14</sup>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 [<sup>14</sup>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 [<sup>14</sup>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 m<sup>2</sup>. 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 m<sup>2</sup>).

#### 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 osoczkowego 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](mailto: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 (Ireland) Limited  
Finnabair Industrial Estate  
Dundalk, Co. Louth  
A91 P9KD  
Irlandia

## **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> <SUBSTANCJI CZYNNYCH>

Każda kapsułka zawiera migalastatu chlorowodorek odpowiadający 123 mg migalastatu

#### 3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

#### 4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

14 kapsułek twardech

#### 5. SPOSÓB I <DROGA> <DROGI> 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. PRZYCISNĄĆ i przytrzymać zakładkę z lewej strony
2. POCIĄGNĄĆ kartę z prawej strony
3. WYPCHNĄĆ kapsułkę przez folię
4. WEPCHNĄĆ kartę z powrotem do oprawki

Dostęp do ulotki można uzyskać, skanując poniższy kod.  
Dodać kod QR + [www.galafoldsmpc.co.uk](http://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 POZWOLENIA> <NUMERY POZWOLEŃ> NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/15/1082/001

**13. NUMER SERII<, KODY DONACJI I PRODUKTU>**

Nr serii

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI****15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

galafold 123 mg kapsułki twarde

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

<Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.>

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**



PC: {numer}  
SN: {numer}  
NN: {numer}

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA OPAKOWANIU BEZPOŚREDNIM  
REKAW 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 ( $\alpha$ -Gal A). Zależnie od typu mutacji (zmiany) w genie produkującym  $\alpha$ -Gal A, enzym nie działa prawidłowo lub w ogóle nie występuje. Ten defekt enzymu prowadzi do nieprawidłowego odkładania substancji o nazwie globotriaosyloceramid (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.

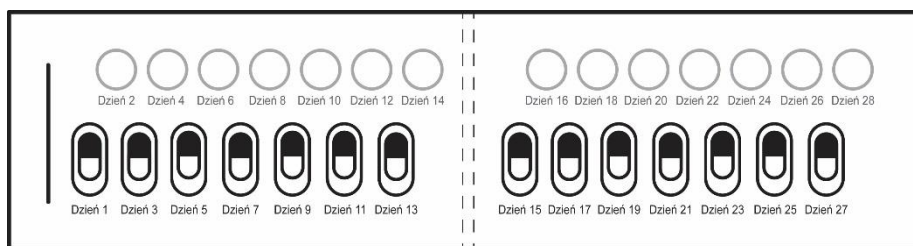
## **3. Jak przyjmować lek Galafold**

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

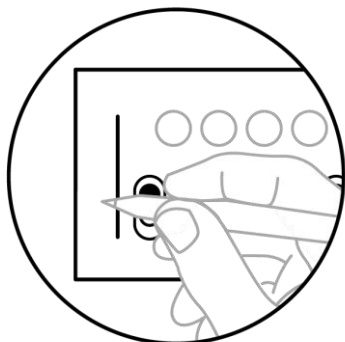
Przyjmować jedną kapsułkę co drugi dzień o tej samej porze dnia. Nie przyjmować leku Galafold w ciągu dwóch kolejnych dni.

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.

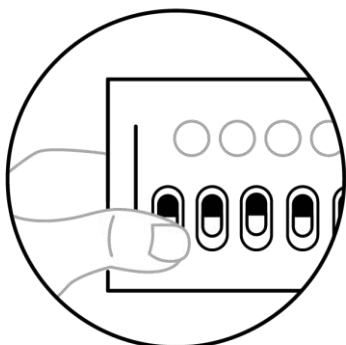
Kapsułki należy połykać w całości. Kapsułek nie należy kroić, rozgniatać ani żuć.



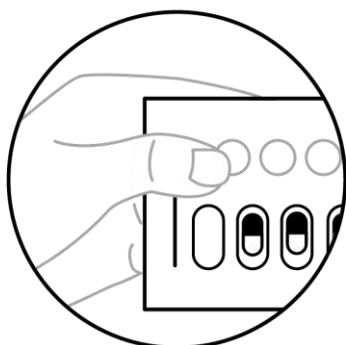
Jeden rękaw blistra leku Galafold = 14 kapsułek twardych = 28 dni terapii



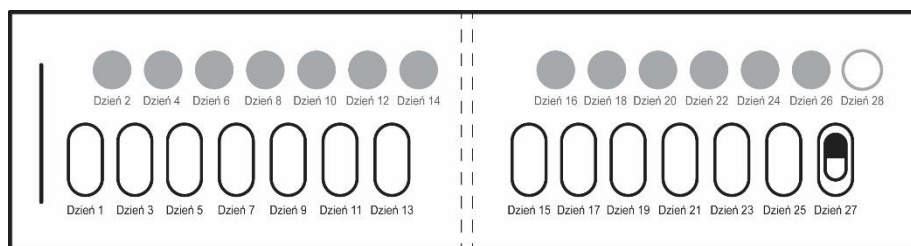
W pierwszym dniu przyjmowania leku z nowego rękawa blistra, zapisać datę na rękawie blistra.



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   | • Dusznosc                                    |                                     |
| • 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 (Ireland) Limited  
Finnabair Industrial Estate  
Dundalk, Co. Louth  
A91 P9KD  
Irlandia

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.