ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

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 bladobrązowej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Galafold jest wskazany do długotrwałego leczenia osób dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i powyżej z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry`ego (niedobór α-galaktozydazy A) z wrażliwą mutacją (patrz tabele w punkcie 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Dawkowanie

Zalecany schemat dawkowania to 123 mg migalastatu (jedna kapsułka) przyjmowane co drugi dzień o tej samej porze.

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.

Populacje szczególne

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Zaburzenia 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^2 (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

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

Dzieci i młodzież

Młodzież w wieku ≥ 12 do < 18 lat o masie ciała ≥ 45 kg

123 mg migalastatu (jedna kapsułka) przyjmowane co drugi dzień o tej samej porze (patrz punkt 5.2).

Dzieci w wieku <12 lat

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Galafold u dzieci w wieku poniżej 12 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Do podawania doustnego.

Wchłanianie leku Galafold ulega zmniejszeniu o 40%, gdy jest on podawany z pokarmem i o 60%, gdy jest przyjmowany z kawą (patrz punkt 4.5 i 5.2). W związku z tym nie należy spożywać pokarmu ani kofeiny w ciągu co najmniej 2 godzin przed przyjęciem i 2 godzin po przyjęciu produktu Galafold. Należy pozostać na czczo przez co najmniej 4 godziny (patrz punkt 4.5).

W tym 4-godzinnym okresie pozostawania na czczo można spożywać wodę (bez dodatków, smakową, słodzoną), soki owocowe bez miąższu i napoje gazowane niezawierające kofeiny.

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 migalastatu lub zmieniono leczenie na produkt migalastatu. 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, którą zdefiniowano jako szacowaną wartość GFR poniżej 30 ml/min/1,73 m^2 (patrz punkt 5.2).

Ograniczone dane wskazują, że jednoczesne podawanie pojedynczej dawki produktu migalastatu 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.

Dzieci i młodzież

Kapsułki zawierające 123 mg migalastatu nie są przeznaczone dla dzieci (≥ 12 lat) o masie ciała mniejszej niż 45 kg (patrz punkt 5.2).

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 wychwytu OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1 i MATE2-K.

Wpływ innych produktów leczniczych na migalastat

Jednoczesne podawanie migalastatu z kofeiną obniża ogólnoustrojową ekspozycję na migalastat (AUC i C_{max}), co może zmniejszyć skuteczność produktu leczniczego Galafold (patrz punkt 5.2). Należy unikać jednoczesnego podawania produktu leczniczego Galafold z kofeiną przez co najmniej 2 godziny przed przyjęciem i 2 godziny po przyjęciu produktu leczniczego Galafold (patrz punkt 4.2).

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 przenika do mleka ludzkiego. 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 obsługiwania maszyn

Produkt Galafold nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania 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 (≥ 1/10), często (≥ 1/100, < 1/10), niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100), rzadko (≥ 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 częstości reakcje niepożądane przedstawiono w kolejności malejącej w każdej klasie układów i narządów.

Tabela 1: Reakcje niepożądane na Galafold

Klasyfikacja układów i narządów	**Częstość**	**Reakcja niepożądana (preferowany termin)**
Zaburzenia psychiczne	Często	Depresja
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Ból głowy
Zaburzenia ucha i błędnika	Często	Paraestezja, zawroty głowy, niedoczulica
Zaburzenia serca	Często	Vertigo (zawroty głowy)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Kołatanie serca
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Duszność, krwawienie z nosa
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Biegunka, nudności, ból brzucha, zaparcia, suchość w jamie ustnej, parcie na stolec, niestrawność
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Wysypka, świąd
	Niezbyt często	Obrzęk naczynioruchowy*
Zaburzenia psychiczne	Często	Skurcze mięśni, bóle mięśni, kręcz szyi, ból kończyn
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Często	Białkomocz
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Zmęczenie, ból
Badania diagnostyczne	Często	Zwiększenie aktywnosci fosfokinazy kreatynowej we krwi, zwiększenie masy ciała

* Zgłaszane na podstawie danych po wprowadzeniu do obrotu

Młodzież

Ocena bezpieczeństwa przeprowadzona u 21 pacjentów nastoletnich (w wieku od 12 do < 18 lat i o masie ciała ≥ 45 kg) jest oparta na danych dotyczących bezpieczeństwa uzyskanych w okresie jednego roku w badaniu AT1001-020 metodą otwartej próby, w którym uczestnicy stosowali taki sam schemat dawkowania, jak osoby dorosłe (patrz punkt 5.2). Nie zaobserwowano specyficznych dla wieku różnic w działaniach niepożądanych między młodzieżą a uczestnikami dorosłymi. Na podstawie tych danych przewiduje się, że częstość występowania, rodzaj i stopień nasilenia działań niepożądanych u młodzieży będą takie same jak u osób dorosłych.

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 postepowanie 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 przewód pokarmowy i metabolizm, różne produkty działające na przewód pokarmowy i metabolizm, kod ATC: A16AX14

Choroba Fabry`ego jest postępującą chorobą spichrzeniową związaną z chromosomem X, występującą u mężczyzn i kobiet. Mutacje w genie *GLA* powodujące chorobę Fabry`ego skutkują niedoborem enzymu lizosomalnego α-galaktozydazy A (α-Gal A), który jest wymagany do metabolizmu substratu glikosfingolipidów (np. GL-3, lizo-Gb_3). Zmniejszona aktywność α-Gal A jest zatem związana ze stopniową kumulacją 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 sfałdowanych i niestabilnych zmutowanych postaci α-Gal A. Migalastat jest farmakologicznym szaperonem czyli molekułą opiekuńczą, którego struktura umożliwia selektywne i odwracalne wiązanie z wysokim powinowactwem z miejscami aktywnymi niektórych zmutowanych form α-Gal A, których genotypy określa się jako mutacje wrażliwe. Wiązanie migalastatu powoduje stabilizację tych zmutowanych form α-Gal A w ergastoplazmie i przyspiesza ich odpowiednie kierowanie do lizosomów. Po ich przejściu do lizosomów, dysocjacja migalastatu przywraca aktywność α-Gal A, prowadząc do katabolizmu GL-3 i powiązanych substratów.

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

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

Tabela 2: Tabela wrażliwości na Galafold (migalastat)

Zmiana nukleotydu (długi)	Zmiana nukleotydu (krótki)	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.13A>G	c.A13G	N5D
c.15C>G	c.C15G	N5K
c.16C>A	c.C16A	P6T
c.16C>T	c.C16T	P6S
c.17C>A	c.C17A	P6Q
c.17C>G	c.C17G	P6R
c.17C>T	c.C17T	P6L
c.19G>A	c.G19A	E7K
c.20A>T	c.A20T	E7V
c.21A>T	c.A21T	E7D
c.22C>A	c.C22A	L8I
c.23T>A	c.T23A	L8Q
c.23T>C	c.T23C	L8P
c.25C>T	c.C25T	H9Y
c.26A>G	c.A26G	H9R
c.26A>T	c.A26T	H9L
c.27T>A	c.T27A	H9Q
c.28C>A	c.C28A	L10M
c.28C>G	c.C28G	L10V
c.29T>A	c.T29A	L10Q
c.29T>C	c.T29C	L10P
c.29T>G	c.T29G	L10R
c.31G>A	c.G31A	G11S
c.31G>C	c.G31C	G11R
c.31G>T	c.G31T	G11C
c.32G>A	c.G32A	G11D
c.32G>T	c.G32T	G11V
c.34T>A	c.T34A	C12S
c.34T>C	c.T34C	C12R
c.34T>G	c.T34G	C12G
c.35G>A	c.G35A	C12Y
c.37G>A	c.G37A	A13T
c.37G>C	c.G37C	A13P
c.38C>A	c.C38A	A13E
c.38C>G	c.C38G	A13G
c.40C>G	c.C40G	L14V
c.40C>T	c.C40T	L14F
c.41T>A	c.T41A	L14H

Tabela 2: Tabela wrażliwości na Galafold (migalastat)

Zmiana nukleotydu (długi)	Zmiana nukleotydu (krótki)	Zmiana sekwencji białkowej
c.43G>A	c.G43A	A15T
c.44C>G	c.C44G	A15G
c.49C>A	c.C49A	R17S
c.49C>G	c.C49G	R17G
c.49C>T	c.C49T	R17C
c.50G>A	c.G50A	R17H
c.50G>C	c.G50C	R17P
c.52T>A	c.T52A	F18I
c.53T>G	c.T53G	F18C
c.54C>G	c.C54G	F18L
c.58G>C	c.G58C	A20P
c.59C>A	c.C59A	A20D
c.59C>G	c.C59G	A20G
c.62T>A	c.T62A	L21H
c.64G>A	c.G64A	V22I
c.64G>C	c.G64C	V22L
c.64G>T	c.G64T	V22F
c.65T>C	c.T65C	V22A
c.65T>G	c.T65G	V22G
c.67T>A	c.T67A	S23T
c.67T>C	c.T67C	S23P
c.[70T>A; 1255A>G]	c.T70A/A1255G	W24R/N419D
c.70T>C lub c.70T>A	c.T70C lub c.T70A	W24R
c.70T>G	c.T70G	W24G
c.71G>C	c.G71C	W24S
c.72G>C lub c.72G>T	c.G72C lub c.G72T	W24C
c.73G>C	c.G73C	D25H
c.77T>A	c.T77A	I26N
c.79C>A	c.C79A	P27T
c.79C>G	c.C79G	P27A
c.79C>T	c.C79T	P27S
c.80C>T	c.C80T	P27L
c.82G>C	c.G82C	G28R
c.82G>T	c.G82T	G28W
c.83G>A	c.G83A	G28E
c.85G>C	c.G85C	A29P
c.86C>A	c.C86A	A29D
c.86C>G	c.C86G	A29G
c.86C>T	c.C86T	A29V
c.88A>G	c.A88G	R30G
c.94C>A	c.C94A	L32M
c.94C>G	c.C94G	L32V
c.95T>A	c.T95A	L32Q
c.95T>C	c.T95C	L32P
c.95T>G	c.T95G	L32R
c.97G>C	c.G97C	D33H
c.97G>T	c.G97T	D33Y
c.98A>C	c.A98C	D33A
c.98A>G	c.A98G	D33G

Tabela 2: Tabela wrażliwości na Galafold (migalastat)

Zmiana nukleotydu (długi)	Zmiana nukleotydu (krótki)	Zmiana sekwencji białkowej
c.98A>T	c.A98T	D33V
c.99C>G	c.C99G	D33E
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
c.104G>A	c.G104A	G35E
c.104G>C	c.G104C	G35A
c.104G>T	c.G104T	G35V
c.106T>A	c.T106A	L36M
c.106T>G	c.T106G	L36V
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.109G>T	c.G109T	A37S
c.110C>A	c.C110A	A37E
c.110C>G	c.C110G	A37G
c.110C>T	c.C110T	A37V
c.112A>G	c.A112G	R38G
c.112A>T	c.A112T	R38W
c.113G>T	c.G113T	R38M
c.114G>C	c.G114C	R38S
c.115A>G	c.A115G	T39A
c.115A>T	c.A115T	T39S
c.116C>A	c.C116A	T39K
c.116C>G	c.C116G	T39R
c.116C>T	c.C116T	T39M
c.121A>G	c.A121G	T41A
c.122C>A	c.C122A	T41N
c.122C>G	c.C122G	T41S
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.128G>C	c.G128C	G43A
c.133C>A	c.C133A	L45M
c.133C>G	c.C133G	L45V
c.136C>A	c.C136A	H46N
c.136C>G	c.C136G	H46D
c.137A>C	c.A137C	H46P
c.138C>G	c.C138G	H46Q
c.142G>C	c.G142C	E48Q

Tabela 2: Tabela wrażliwości na Galafold (migalastat)

Zmiana nukleotydu (długi)	Zmiana nukleotydu (krótki)	Zmiana sekwencji białkowej
c.143A>C	c.A143C	E48A
c.149T>A	c.T149A	F50Y
c.151A>G	c.A151G	M51V
c.152T>A	c.T152A	M51K
c.152T>C	c.T152C	M51T
c.152T>G	c.T152G	M51R
c.153G>A lub c.153G>T lub c.153G>C	c.G153A lub c.G153T lub c.G153C	M51I
c.157A>C	c.A157C	N53H
c.[157A>C; 158A>T]	c.A157C/A158T	N53L
c.157A>G	c.A157G	N53D
c.157A>T	c.A157T	N53Y
c.158A>C	c.A158C	N53T
c.158A>G	c.A158G	N53S
c.158A>T	c.A158T	N53I
c.159C>G lub c.159C>A	c.C159G lub c.C159A	N53K
c.160C>G	c.C160G	L54V
c.[160C>G; 937G>T]	c.C160G/G937T	L54V/D313Y
c.160C>T	c.C160T	L54F
c.161T>A	c.T161A	L54H
c.161T>C	c.T161C	L54P
c.161T>G	c.T161G	L54R
c.163G>C	c.G163C	D55H
c.163G>T	c.G163T	D55Y
c.164A>C	c.A164C	D55A
c.164A>G	c.A164G	D55G
c.164A>T	c.A164T	D55V
c.[164A>T; 170A>T]	c.A164T/A170T	D55V/Q57L
c.165C>G	c.C165G	D55E
c.167G>A	c.G167A	C56Y
c.167G>T	c.G167T	C56F
c.168C>G	c.C168G	C56W
c.170A>G	c.A170G	Q57R
c.170A>T	c.A170T	Q57L
c.172G>A	c.G172A	E58K
c.175G>A	c.G175A	E59K
c.175G>C	c.G175C	E59Q
c.176A>C	c.A176C	E59A
c.176A>G	c.A176G	E59G
c.176A>T	c.A176T	E59V
c.177G>C	c.G177C	E59D
c.178C>A	c.C178A	P60T
c.178C>G	c.C178G	P60A
c.178C>T	c.C178T	P60S
c.179C>A	c.C179A	P60Q
c.179C>G	c.C179G	P60R
c.179C>T	c.C179T	P60L
c.182A>T	c.A182T	D61V
c.183T>A	c.T183A	D61E

Tabela 2: Tabela wrażliwości na Galafold (migalastat)

Zmiana nukleotydu (długi)	Zmiana nukleotydu (krótki)	Zmiana sekwencji białkowej
c.184_185insTAG	c.184_185insTAG	S62delinsLA
c.184T>C	c.T184C	S62P
c.184T>G	c.T184G	S62A
c.185C>A	c.C185A	S62Y
c.185C>G	c.C185G	S62C
c.185C>T	c.C185T	S62F
c.190A>C	c.A190C	I64L
c.190A>G	c.A190G	I64V
c.193A>G	c.A193G	S65G
c.193A>T	c.A193T	S65C
c.195T>A	c.T195A	S65R
c.196G>A	c.G196A	E66K
c.197A>G	c.A197G	E66G
c.197A>T	c.A197T	E66V
c.198G>C	c.G198C	E66D
c.199A>C	c.A199C	K67Q
c.199A>G	c.A199G	K67E
c.200A>C	c.A200C	K67T
c.200A>T	c.A200T	K67M
c.201G>C	c.G201C	K67N
c.202C>A	c.C202A	L68I
c.205T>A	c.T205A	F69I
c.206T>A	c.T206A	F69Y
c.207C>A lub c.207C>G	c.C207A lub c.C207G	F69L
c.208A>T	c.A208T	M70L
c.209T>A	c.T209A	M70K
c.209T>G	c.T209G	M70R
c.210G>C	c.G210C	M70I
c.211G>C	c.G211C	E71Q
c.212A>C	c.A212C	E71A
c.212A>G	c.A212G	E71G
c.212A>T	c.A212T	E71V
c.213G>C	c.G213C	E71D
c.214A>G	c.A214G	M72V
c.214A>T	c.A214T	M72L
c.215T>C	c.T215C	M72T
c.216G>A lub c.216G>T lub c.216G>C	c.G216A lub c.G216T lub c.G216C	M72I
c.217G>A	c.G217A	A73T
c.217G>T	c.G217T	A73S
c.218C>T	c.C218T	A73V
c.[218C>T; 525C>G]	c.C218T/C525G	A73V/D175E
c.220G>A	c.G220A	E74K
c.221A>G	c.A221G	E74G
c.221A>T	c.A221T	E74V
c.222G>C	c.G222C	E74D
c.223C>T	c.C223T	L75F
c.224T>C	c.T224C	L75P
c.226A>G	c.A226G	M76V

Tabela 2: Tabela wrażliwości na Galafold (migalastat)

Zmiana nukleotydu (długi)	Zmiana nukleotydu (krótki)	Zmiana sekwencji białkowej
c.227T>C	c.T227C	M76T
c.229G>A	c.G229A	V77I
c.229G>C	c.G229C	V77L
c.232T>C	c.T232C	S78P
c.233C>T	c.C233T	S78L
c.235G>A	c.G235A	E79K
c.235G>C	c.G235C	E79Q
c.236A>C	c.A236C	E79A
c.236A>G	c.A236G	E79G
c.236A>T	c.A236T	E79V
c.237A>T	c.A237T	E79D
c.238G>A	c.G238A	G80S
c.238G>T	c.G238T	G80C
c.239G>A	c.G239A	G80D
c.239G>C	c.G239C	G80A
c.239G>T	c.G239T	G80V
c.242G>T	c.G242T	W81L
c.244A>G	c.A244G	K82E
c.245A>C	c.A245C	K82T
c.245A>G	c.A245G	K82R
c.245A>T	c.A245T	K82M
c.246G>C	c.G246C	K82N
c.247G>A	c.G247A	D83N
c.248A>C	c.A248C	D83A
c.248A>G	c.A248G	D83G
c.248A>T	c.A248T	D83V
c.249T>A	c.T249A	D83E
c.250G>A	c.G250A	A84T
c.250G>C	c.G250C	A84P
c.250G>T	c.G250T	A84S
c.251C>A	c.C251A	A84E
c.251C>G	c.C251G	A84G
c.251C>T	c.C251T	A84V
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.253G>C	c.G253C	G85R
c.253G>T	c.G253T	G85C
c.254G>A	c.G254A	G85D
c.254G>C	c.G254C	G85A
c.257A>T	c.A257T	Y86F
c.260A>G	c.A260G	E87G
c.261G>C lub c.261G>T	c.G261C lub c.G261T	E87D
c.262T>A	c.T262A	Y88N
c.262T>C	c.T262C	Y88H
c.263A>C	c.A263C	Y88S
c.263A>G	c.A263G	Y88C
c.265C>G	c.C265G	L89V
c.265C>T	c.C265T	L89F

Tabela 2: Tabela wrażliwości na Galafold (migalastat)

Zmiana nukleotydu (długi)	Zmiana nukleotydu (krótki)	Zmiana sekwencji białkowej
c.271A>C	c.A271C	I91L
c.271A>T	c.A271T	I91F
c.272T>C	c.T272C	I91T
c.272T>G	c.T272G	I91S
c.273T>G	c.T273G	I91M
c.286A>G	c.A286G	M96V
c.286A>T	c.A286T	M96L
c.287T>C	c.T287C	M96T
c.288G>A lub c.288G>T lub c.288G>C	c.G288A lub c.G288T lub c.G288C	M96I
c.289G>A	c.G289A	A97T
c.289G>C	c.G289C	A97P
c.289G>T	c.G289T	A97S
c.290C>A	c.C290A	A97D
c.290C>T	c.C290T	A97V
c.293C>A	c.C293A	P98H
c.293C>G	c.C293G	P98R
c.293C>T	c.C293T	P98L
c.295C>G	c.C295G	Q99E
c.296A>C	c.A296C	Q99P
c.296A>G	c.A296G	Q99R
c.296A>T	c.A296T	Q99L
c.301G>C	c.G301C	D101H
c.302A>C	c.A302C	D101A
c.302A>G	c.A302G	D101G
c.302A>T	c.A302T	D101V
c.303T>A	c.T303A	D101E
c.304T>A	c.T304A	S102T
c.304T>C	c.T304C	S102P
c.304T>G	c.T304G	S102A
c.305C>T	c.C305T	S102L
c.310G>A	c.G310A	G104S
c.311G>A	c.G311A	G104D
c.311G>C	c.G311C	G104A
c.311G>T	c.G311T	G104V
c.313A>G	c.A313G	R105G
c.314G>A	c.G314A	R105K
c.314G>C	c.G314C	R105T
c.314G>T	c.G314T	R105I
c.316C>A	c.C316A	L106I
c.316C>G	c.C316G	L106V
c.316C>T	c.C316T	L106F
c.317T>A	c.T317A	L106H
c.317T>C	c.T317C	L106P
c.319C>A	c.C319A	Q107K
c.319C>G	c.C319G	Q107E
c.320A>G	c.A320G	Q107R
c.321G>C	c.G321C	Q107H
c.322G>A	c.G322A	A108T

Tabela 2: Tabela wrażliwości na Galafold (migalastat)

Zmiana nukleotydu (długi)	Zmiana nukleotydu (krótki)	Zmiana sekwencji białkowej
c.323C>A	c.C323A	A108E
c.323C>T	c.C323T	A108V
c.325G>A	c.G325A	D109N
c.325G>C	c.G325C	D109H
c.325G>T	c.G325T	D109Y
c.326A>C	c.A326C	D109A
c.326A>G	c.A326G	D109G
c.327C>G	c.C327G	D109E
c.328C>A	c.C328A	P110T
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.337T>G	c.T337G	F113V
c.338T>A	c.T338A	F113Y
c.341C>T	c.C341T	P114L
c.343C>A	c.C343A	H115N
c.343C>G	c.C343G	H115D
c.346G>C	c.G346C	G116R
c.350T>C	c.T350C	I117T
c.351T>G	c.T351G	I117M
c.352C>T	c.C352T	R118C
c.361G>A	c.G361A	A121T
c.362C>T	c.C362T	A121V
c.367T>A	c.T367A	Y123N
c.367T>G	c.T367G	Y123D
c.368A>C	c.A368C	Y123S
c.368A>G	c.A368G	Y123C
c.368A>T	c.A368T	Y123F
c.370G>A	c.G370A	V124I
c.371T>G	c.T371G	V124G
c.373C>A	c.C373A	H125N
c.373C>G	c.C373G	H125D
c.373C>T	c.C373T	H125Y
c.374A>G	c.A374G	H125R
c.374A>T	c.A374T	H125L
c.376A>G	c.A376G	S126G
c.376A>T	c.A376T	S126C
c.377G>T	c.G377T	S126I
c.379A>G	c.A379G	K127E
c.383G>A	c.G383A	G128E
c.383G>C	c.G383C	G128A
c.385C>G	c.C385G	L129V
c.388A>C	c.A388C	K130Q
c.389A>T	c.A389T	K130M
c.390G>C	c.G390C	K130N
c.391C>G	c.C391G	L131V

Tabela 2: Tabela wrażliwości na Galafold (migalastat)

Zmiana nukleotydu (długi)	Zmiana nukleotydu (krótki)	Zmiana sekwencji białkowej
c.397A>C	c.A397C	I133L
c.397A>G	c.A397G	I133V
c.397A>T	c.A397T	I133F
c.398T>C	c.T398C	I133T
c.399T>G	c.T399G	I133M
c.[399T>G; 434T>C]	c.T399G/T434C	I133M/F145S
c.403G>A	c.G403A	A135T
c.403G>T	c.G403T	A135S
c.404C>A	c.C404A	A135E
c.404C>G	c.C404G	A135G
c.404C>T	c.C404T	A135V
c.406G>A	c.G406A	D136N
c.407A>C	c.A407C	D136A
c.407A>T	c.A407T	D136V
c.408T>A lub c.408T>G	c.T408A lub c.T408G	D136E
c.409G>A	c.G409A	V137I
c.409G>C	c.G409C	V137L
c.410T>A	c.T410A	V137D
c.410T>C	c.T410C	V137A
c.410T>G	c.T410G	V137G
c.413G>C	c.G413C	G138A
c.415A>C	c.A415C	N139H
c.415A>T	c.A415T	N139Y
c.416A>G	c.A416G	N139S
c.416A>T	c.A416T	N139I
c.417T>A	c.T417A	N139K
c.418A>C	c.A418C	K140Q
c.418A>G	c.A418G	K140E
c.419A>C	c.A419C	K140T
c.419A>G	c.A419G	K140R
c.419A>T	c.A419T	K140I
c.420A>T	c.A420T	K140N
c.421A>T	c.A421T	T141S
c.427G>A	c.G427A	A143T
c.428C>A	c.C428A	A143E
c.428C>G	c.C428G	A143G
c.428C>T	c.C428T	A143V
c.430G>A	c.G430A	G144S
c.430G>C	c.G430C	G144R
c.430G>T	c.G430T	G144C
c.431G>A	c.G431A	G144D
c.431G>C	c.G431C	G144A
c.431G>T	c.G431T	G144V
c.433T>G	c.T433G	F145V
c.434T>A	c.T434A	F145Y
c.434T>C	c.T434C	F145S
c.434T>G	c.T434G	F145C
c.435C>G	c.C435G	F145L
c.436C>A	c.C436A	P146T

Tabela 2: Tabela wrażliwości na Galafold (migalastat)

Zmiana nukleotydu (długi)	Zmiana nukleotydu (krótki)	Zmiana sekwencji białkowej
c.436C>G	c.C436G	P146A
c.436C>T	c.C436T	P146S
c.437C>A	c.C437A	P146H
c.437C>G	c.C437G	P146R
c.437C>T	c.C437T	P146L
c.440G>C	c.G440C	G147A
c.442A>G	c.A442G	S148G
c.442A>T	c.A442T	S148C
c.443G>C	c.G443C	S148T
c.446T>G	c.T446G	F149C
c.449G>A	c.G449A	G150E
c.449G>T	c.G449T	G150V
c.451T>G	c.T451G	Y151D
c.452A>C	c.A452C	Y151S
c.452A>G	c.A452G	Y151C
c.454T>A	c.T454A	Y152N
c.454T>C	c.T454C	Y152H
c.454T>G	c.T454G	Y152D
c.455A>C	c.A455C	Y152S
c.455A>G	c.A455G	Y152C
c.455A>T	c.A455T	Y152F
c.457G>A	c.G457A	D153N
c.457G>C	c.G457C	D153H
c.457G>T	c.G457T	D153Y
c.458A>C	c.A458C	D153A
c.458A>T	c.A458T	D153V
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>G	c.C467G	A156G
c.467C>T	c.C467T	A156V
c.469C>A	c.C469A	Q157K
c.469C>G	c.C469G	Q157E
c.470A>C	c.A470C	Q157P
c.470A>T	c.A470T	Q157L
c.471G>C lub c.471G>T	c.G471C lub c.G471T	Q157H
c.472A>G	c.A472G	T158A
c.472A>T	c.A472T	T158S
c.473C>A	c.C473A	T158N
c.473C>T	c.C473T	T158I
c.475T>A	c.T475A	F159I
c.475T>G	c.T475G	F159V
c.476T>A	c.T476A	F159Y
c.476T>G	c.T476G	F159C
c.477T>A	c.T477A	F159L
c.478G>A	c.G478A	A160T
c.478G>T	c.G478T	A160S
c.479C>A	c.C479A	A160D
c.479C>G	c.C479G	A160G

Tabela 2: Tabela wrażliwości na Galafold (migalastat)

Zmiana nukleotydu (długi)	Zmiana nukleotydu (krótki)	Zmiana sekwencji białkowej
c.479C>T	c.C479T	A160V
c.481G>A	c.G481A	D161N
c.481G>C	c.G481C	D161H
c.481G>T	c.G481T	D161Y
c.482A>T	c.A482T	D161V
c.484T>G	c.T484G	W162G
c.485G>C	c.G485C	W162S
c.490G>A	c.G490A	V164I
c.490G>T	c.G490T	V164L
c.491T>C	c.T491C	V164A
c.493G>A	c.G493A	D165N
c.493G>C	c.G493C	D165H
c.494A>C	c.A494C	D165A
c.494A>G	c.A494G	D165G
c.495T>A	c.T495A	D165E
c.496_497delinsTC	c.496_497delinsTC	L166S
c.496C>A	c.C496A	L166M
c.496C>G	c.C496G	L166V
c.[496C>G; 497T>G]	c.C496G/T497G	L166G
c.497T>A	c.T497A	L166Q
c.499C>A	c.C499A	L167I
c.499C>G	c.C499G	L167V
c.505T>A	c.T505A	F169I
c.505T>G	c.T505G	F169V
c.506T>A	c.T506A	F169Y
c.506T>C	c.T506C	F169S
c.506T>G	c.T506G	F169C
c.507T>A	c.T507A	F169L
c.511G>A	c.G511A	G171S
c.512G>C	c.G512C	G171A
c.512G>T	c.G512T	G171V
c.517T>C	c.T517C	Y173H
c.518A>C	c.A518C	Y173S
c.518A>G	c.A518G	Y173C
c.518A>T	c.A518T	Y173F
c.520T>C	c.T520C	C174R
c.520T>G	c.T520G	C174G
c.523G>C	c.G523C	D175H
c.523G>T	c.G523T	D175Y
c.524A>G	c.A524G	D175G
c.524A>T	c.A524T	D175V
c.525C>G lub c.525C>A	c.C525G lub c.C525A	D175E
c.526A>T	c.A526T	S176C
c.528T>A	c.T528A	S176R
c.529T>A	c.T529A	L177M
c.529T>G	c.T529G	L177V
c.530T>C	c.T530C	L177S
c.530T>G	c.T530G	L177W
c.531G>C	c.G531C	L177F

Tabela 2: Tabela wrażliwości na Galafold (migalastat)

Zmiana nukleotydu (długi)	Zmiana nukleotydu (krótki)	Zmiana sekwencji białkowej
c.532G>A	c.G532A	E178K
c.532G>C	c.G532C	E178Q
c.533A>C	c.A533C	E178A
c.533A>G	c.A533G	E178G
c.538T>A	c.T538A	L180M
c.538T>G	c.T538G	L180V
c.539T>C	c.T539C	L180S
c.539T>G	c.T539G	L180W
c.540G>C lub c.540G>T	c.G540C lub c.G540T	L180F
c.541G>A	c.G541A	A181T
c.541G>C	c.G541C	A181P
c.542C>T	c.C542T	A181V
c.544G>T	c.G544T	D182Y
c.545A>C	c.A545C	D182A
c.545A>G	c.A545G	D182G
c.545A>T	c.A545T	D182V
c.546T>A	c.T546A	D182E
c.548G>A	c.G548A	G183D
c.548G>C	c.G548C	G183A
c.550T>A	c.T550A	Y184N
c.550T>C	c.T550C	Y184H
c.551A>C	c.A551C	Y184S
c.551A>G	c.A551G	Y184C
c.551A>T	c.A551T	Y184F
c.553A>C	c.A553C	K185Q
c.553A>G	c.A553G	K185E
c.554A>C	c.A554C	K185T
c.554A>T	c.A554T	K185M
c.555G>C	c.G555C	K185N
c.556C>A	c.C556A	H186N
c.556C>G	c.C556G	H186D
c.556C>T	c.C556T	H186Y
c.557A>T	c.A557T	H186L
c.558C>G	c.C558G	H186Q
c.559_564dup	c.559_564dup	p.M187_S188dup
c.559A>T	c.A559T	M187L
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.562T>A	c.T562A	S188T
c.562T>C	c.T562C	S188P
c.562T>G	c.T562G	S188A
c.563C>A	c.C563A	S188Y
c.563C>G	c.C563G	S188C
c.563C>T	c.C563T	S188F
c.565T>G	c.T565G	L189V
c.566T>C	c.T566C	L189S
c.567G>C lub c.567G>T	c.G567C lub c.G567T	L189F

Tabela 2: Tabela wrażliwości na Galafold (migalastat)

Zmiana nukleotydu (długi)	Zmiana nukleotydu (krótki)	Zmiana sekwencji białkowej
c.568G>A	c.G568A	A190T
c.568G>T	c.G568T	A190S
c.569C>A	c.C569A	A190D
c.569C>G	c.C569G	A190G
c.569C>T	c.C569T	A190V
c.571C>A	c.C571A	L191M
c.571C>G	c.C571G	L191V
c.572T>A	c.T572A	L191Q
c.574A>C	c.A574C	N192H
c.574A>G	c.A574G	N192D
c.575A>C	c.A575C	N192T
c.575A>G	c.A575G	N192S
c.576T>A	c.T576A	N192K
c.577A>G	c.A577G	R193G
c.577A>T	c.A577T	R193W
c.578G>C	c.G578C	R193T
c.578G>T	c.G578T	R193M
c.[578G>T; 936G>C]	c.G578T/G936C	R193M/Q312H
c.580A>C	c.A580C	T194P
c.580A>G	c.A580G	T194A
c.580A>T lub c.581C>G	c.A580T lub c.C581G	T194S
c.581C>A	c.C581A	T194N
c.581C>T	c.C581T	T194I
c.583G>A	c.G583A	G195S
c.583G>C	c.G583C	G195R
c.583G>T	c.G583T	G195C
c.584G>T	c.G584T	G195V
c.586A>G	c.A586G	R196G
c.587G>A	c.G587A	R196K
c.587G>C	c.G587C	R196T
c.587G>T	c.G587T	R196I
c.589A>G	c.A589G	S197G
c.589A>T	c.A589T	S197C
c.590G>A	c.G590A	S197N
c.590G>C	c.G590C	S197T
c.590G>T	c.G590T	S197I
c.593T>C	c.T593C	I198T
c.593T>G	c.T593G	I198S
c.594T>G	c.T594G	I198M
c.595G>A	c.G595A	V199M
c.595G>C	c.G595C	V199L
c.596T>A	c.T596A	V199E
c.596T>C	c.T596C	V199A
c.596T>G	c.T596G	V199G
c.598T>A	c.T598A	Y200N
c.599A>C	c.A599C	Y200S
c.599A>G	c.A599G	Y200C
c.601T>A	c.T601A	S201T
c.601T>G	c.T601G	S201A

Tabela 2: Tabela wrażliwości na Galafold (migalastat)

Zmiana nukleotydu (długi)	Zmiana nukleotydu (krótki)	Zmiana sekwencji białkowej
c.602C>A	c.C602A	S201Y
c.602C>G	c.C602G	S201C
c.602C>T	c.C602T	S201F
c.[602C>T; 937G>T]	c.C602T/G937T	S201F/D313Y
c.607G>C	c.G607C	E203Q
c.608A>C	c.A608C	E203A
c.608A>G	c.A608G	E203G
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>C	c.G611C	W204S
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.616C>A	c.C616A	L206I
c.616C>G	c.C616G	L206V
c.616C>T	c.C616T	L206F
c.617T>A	c.T617A	L206H
c.617T>G	c.T617G	L206R
c.619T>C	c.T619C	Y207H
c.620A>C	c.A620C	Y207S
c.620A>T	c.A620T	Y207F
c.623T>A	c.T623A	M208K
c.623T>G	c.T623G	M208R
c.625T>A	c.T625A	W209R
c.625T>G	c.T625G	W209G
c.627G>C	c.G627C	W209C
c.628C>A	c.C628A	P210T
c.628C>T	c.C628T	P210S
c.629C>A	c.C629A	P210H
c.629C>T	c.C629T	P210L
c.631T>C	c.T631C	F211L
c.631T>G	c.T631G	F211V
c.632T>A	c.T632A	F211Y
c.632T>C	c.T632C	F211S
c.632T>G	c.T632G	F211C
c.635A>C	c.A635C	Q212P
c.636A>T	c.A636T	Q212H
c.637A>C	c.A637C	K213Q
c.637A>G	c.A637G	K213E
c.638A>G	c.A638G	K213R
c.638A>T	c.A638T	K213M
c.640C>A	c.C640A	P214T
c.640C>G	c.C640G	P214A
c.640C>T	c.C640T	P214S
c.641C>A	c.C641A	P214H
c.641C>G	c.C641G	P214R
c.641C>T	c.C641T	P214L

Tabela 2: Tabela wrażliwości na Galafold (migalastat)

Zmiana nukleotydu (długi)	Zmiana nukleotydu (krótki)	Zmiana sekwencji białkowej
c.643A>C	c.A643C	N215H
c.643A>G	c.A643G	N215D
c.643A>T	c.A643T	N215Y
c.644A>C	c.A644C	N215T
c.644A>G	c.A644G	N215S
c.[644A>G; 937G>T]	c.A644G/G937T	N215S/D313Y
c.644A>T	c.A644T	N215I
c.645T>A	c.T645A	N215K
c.646T>A	c.T646A	Y216N
c.646T>C	c.T646C	Y216H
c.646T>G	c.T646G	Y216D
c.647A>C	c.A647C	Y216S
c.647A>G	c.A647G	Y216C
c.647A>T	c.A647T	Y216F
c.649A>C	c.A649C	T217P
c.649A>G	c.A649G	T217A
c.649A>T	c.A649T	T217S
c.650C>A	c.C650A	T217K
c.650C>G	c.C650G	T217R
c.650C>T	c.C650T	T217I
c.652G>A	c.G652A	E218K
c.652G>C	c.G652C	E218Q
c.653A>C	c.A653C	E218A
c.653A>G	c.A653G	E218G
c.653A>T	c.A653T	E218V
c.654A>T	c.A654T	E218D
c.655A>C	c.A655C	I219L
c.655A>T	c.A655T	I219F
c.656T>A	c.T656A	I219N
c.656T>C	c.T656C	I219T
c.656T>G	c.T656G	I219S
c.657C>G	c.C657G	I219M
c.659G>A	c.G659A	R220Q
c.659G>C	c.G659C	R220P
c.659G>T	c.G659T	R220L
c.661C>A	c.C661A	Q221K
c.661C>G	c.C661G	Q221E
c.662A>C	c.A662C	Q221P
c.662A>G	c.A662G	Q221R
c.662A>T	c.A662T	Q221L
c.663G>C	c.G663C	Q221H
c.664T>A	c.T664A	Y222N
c.664T>C	c.T664C	Y222H
c.664T>G	c.T664G	Y222D
c.665A>C	c.A665C	Y222S
c.665A>G	c.A665G	Y222C
c.670A>C	c.A670C	N224H
c.671A>C	c.A671C	N224T
c.671A>G	c.A671G	N224S

Tabela 2: Tabela wrażliwości na Galafold (migalastat)

Zmiana nukleotydu (długi)	Zmiana nukleotydu (krótki)	Zmiana sekwencji białkowej
c.673C>G	c.C673G	H225D
c.679C>G	c.C679G	R227G
c.682A>C	c.A682C	N228H
c.682A>G	c.A682G	N228D
c.683A>C	c.A683C	N228T
c.683A>G	c.A683G	N228S
c.683A>T	c.A683T	N228I
c.685T>A	c.T685A	F229I
c.686T>A	c.T686A	F229Y
c.686T>C	c.T686C	F229S
c.687T>A lub c.687T>G	c.T687A lub c.T687G	F229L
c.688G>C	c.G688C	A230P
c.689C>A	c.C689A	A230D
c.689C>G	c.C689G	A230G
c.689C>T	c.C689T	A230V
c.694A>C	c.A694C	I232L
c.694A>G	c.A694G	I232V
c.695T>C	c.T695C	I232T
c.696T>G	c.T696G	I232M
c.698A>C	c.A698C	D233A
c.698A>G	c.A698G	D233G
c.698A>T	c.A698T	D233V
c.699T>A	c.T699A	D233E
c.703T>A	c.T703A	S235T
c.703T>G	c.T703G	S235A
c.710A>T	c.A710T	K237I
c.712A>G	c.A712G	S238G
c.712A>T	c.A712T	S238C
c.713G>A	c.G713A	S238N
c.713G>C	c.G713C	S238T
c.713G>T	c.G713T	S238I
c.715A>T	c.A715T	I239L
c.716T>C	c.T716C	I239T
c.717A>G	c.A717G	I239M
c.718A>G	c.A718G	K240E
c.719A>G	c.A719G	K240R
c.719A>T	c.A719T	K240M
c.720G>C lub c.720G>T	c.G720C lub c.G720T	K240N
c.721A>T	c.A721T	S241C
c.722G>C	c.G722C	S241T
c.722G>T	c.G722T	S241I
c.724A>C	c.A724C	I242L
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.725T>G	c.T725G	I242S
c.726C>G	c.C726G	I242M
c.727T>A	c.T727A	L243M

Tabela 2: Tabela wrażliwości na Galafold (migalastat)

Zmiana nukleotydu (długi)	Zmiana nukleotydu (krótki)	Zmiana sekwencji białkowej
c.727T>G	c.T727G	L243V
c.728T>C	c.T728C	L243S
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.730G>T	c.G730T	D244Y
c.731A>C	c.A731C	D244A
c.731A>G	c.A731G	D244G
c.731A>T	c.A731T	D244V
c.732C>G	c.C732G	D244E
c.733T>G	c.T733G	W245G
c.735G>C	c.G735C	W245C
c.736A>G	c.A736G	T246A
c.737C>A	c.C737A	T246K
c.737C>G	c.C737G	T246R
c.737C>T	c.C737T	T246I
c.739T>A	c.T739A	S247T
c.739T>G	c.T739G	S247A
c.740C>A	c.C740A	S247Y
c.740C>G	c.C740G	S247C
c.740C>T	c.C740T	S247F
c.742T>G	c.T742G	F248V
c.743T>A	c.T743A	F248Y
c.743T>G	c.T743G	F248C
c.744T>A	c.T744A	F248L
c.745A>C	c.A745C	N249H
c.745A>G	c.A745G	N249D
c.745A>T	c.A745T	N249Y
c.746A>C	c.A746C	N249T
c.746A>G	c.A746G	N249S
c.746A>T	c.A746T	N249I
c.747C>G lub c.747C>A	c.C747G lub c.C747A	N249K
c.748C>A	c.C748A	Q250K
c.748C>G	c.C748G	Q250E
c.749A>C	c.A749C	Q250P
c.749A>G	c.A749G	Q250R
c.749A>T	c.A749T	Q250L
c.750G>C	c.G750C	Q250H
c.751G>A	c.G751A	E251K
c.751G>C	c.G751C	E251Q
c.752A>G	c.A752G	E251G
c.752A>T	c.A752T	E251V
c.754A>G	c.A754G	R252G
c.757A>G	c.A757G	I253V
c.757A>T	c.A757T	I253F
c.758T>A	c.T758A	I253N
c.758T>C	c.T758C	I253T
c.758T>G	c.T758G	I253S

Tabela 2: Tabela wrażliwości na Galafold (migalastat)

Zmiana nukleotydu (długi)	Zmiana nukleotydu (krótki)	Zmiana sekwencji białkowej
c.760-762delGTT lub c.761-763del	c.760_762delGTT lub c.761_763del	p.V254del
c.760G>T	c.G760T	V254F
c.761T>A	c.T761A	V254D
c.761T>C	c.T761C	V254A
c.761T>G	c.T761G	V254G
c.763G>A	c.G763A	D255N
c.763G>C	c.G763C	D255H
c.763G>T	c.G763T	D255Y
c.764A>C	c.A764C	D255A
c.764A>T	c.A764T	D255V
c.765T>A	c.T765A	D255E
c.766G>C	c.G766C	V256L
c.767T>A	c.T767A	V256D
c.767T>G	c.T767G	V256G
c.769G>A	c.G769A	A257T
c.769G>C	c.G769C	A257P
c.769G>T	c.G769T	A257S
c.770C>G	c.C770G	A257G
c.770C>T	c.C770T	A257V
c.772G>C lub c.772G>A	c.G772C lub c.G772A	G258R
c.773G>A	c.G773A	G258E
c.773G>T	c.G773T	G258V
c.775C>A	c.C775A	P259T
c.775C>G	c.C775G	P259A
c.775C>T	c.C775T	P259S
c.776C>A	c.C776A	P259Q
c.776C>G	c.C776G	P259R
c.776C>T	c.C776T	P259L
c.778G>T	c.G778T	G260W
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.782G>C	c.G782C	G261A
c.787A>C	c.A787C	N263H
c.788A>C	c.A788C	N263T
c.788A>G	c.A788G	N263S
c.790G>A	c.G790A	D264N
c.790G>C	c.G790C	D264H
c.790G>T	c.G790T	D264Y
c.793C>G	c.C793G	P265A
c.794C>A	c.C794A	P265Q
c.794C>T	c.C794T	P265L
c.799A>G	c.A799G	M267V
c.799A>T	c.A799T	M267L
c.800T>C	c.T800C	M267T
c.802T>A	c.T802A	L268I

Tabela 2: Tabela wrażliwości na Galafold (migalastat)

Zmiana nukleotydu (długi)	Zmiana nukleotydu (krótki)	Zmiana sekwencji białkowej
c.804A>T	c.A804T	L268F
c.805G>A	c.G805A	V269M
c.805G>C	c.G805C	V269L
c.806T>C	c.T806C	V269A
c.808A>C	c.A808C	I270L
c.808A>G	c.A808G	I270V
c.809T>C	c.T809C	I270T
c.809T>G	c.T809G	I270S
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.812G>C	c.G812C	G271A
c.814A>G	c.A814G	N272D
c.818T>A	c.T818A	F273Y
c.823C>A	c.C823A	L275I
c.823C>G	c.C823G	L275V
c.827G>A	c.G827A	S276N
c.827G>C	c.G827C	S276T
c.829T>G	c.T829G	W277G
c.830G>T	c.G830T	W277L
c.831G>T lub c.831G>C	c.G831T lub c.G831C	W277C
c.832A>T	c.A832T	N278Y
c.833A>T	c.A833T	N278I
c.835C>G	c.C835G	Q279E
c.838C>A	c.C838A	Q280K
c.839A>G	c.A839G	Q280R
c.839A>T	c.A839T	Q280L
c.840A>T lub c.840A>C	c.A840T lub c.A840C	Q280H
c.841G>C	c.G841C	V281L
c.842T>A	c.T842A	V281E
c.842T>C	c.T842C	V281A
c.842T>G	c.T842G	V281G
c.844A>G	c.A844G	T282A
c.844A>T	c.A844T	T282S
c.845C>T	c.C845T	T282I
c.847C>G	c.C847G	Q283E
c.848A>T	c.A848T	Q283L
c.849G>C	c.G849C	Q283H
c.850A>G	c.A850G	M284V
c.850A>T	c.A850T	M284L
c.851T>C	c.T851C	M284T
c.852G>C	c.G852C	M284I
c.853G>A	c.G853A	A285T
c.854C>G	c.C854G	A285G
c.854C>T	c.C854T	A285V
c.856C>G	c.C856G	L286V
c.856C>T	c.C856T	L286F
c.857T>A	c.T857A	L286H

Tabela 2: Tabela wrażliwości na Galafold (migalastat)

Zmiana nukleotydu (długi)	Zmiana nukleotydu (krótki)	Zmiana sekwencji białkowej
c.860G>T	c.G860T	W287L
c.862G>C	c.G862C	A288P
c.862G>T	c.G862T	A288S
c.863C>G	c.C863G	A288G
c.863C>T	c.C863T	A288V
c.865A>C	c.A865C	I289L
c.865A>G	c.A865G	I289V
c.866T>C	c.T866C	I289T
c.866T>G	c.T866G	I289S
c.868A>C lub c.868A>T	c.A868C lub c.A868T	M290L
c.868A>G	c.A868G	M290V
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.871G>T	c.G871T	A291S
c.872C>G	c.C872G	A291G
c.874G>T	c.G874T	A292S
c.875C>G	c.C875G	A292G
c.877C>A	c.C877A	P293T
c.880T>A	c.T880A	L294I
c.880T>G	c.T880G	L294V
c.881T>C	c.T881C	L294S
c.882A>T	c.A882T	L294F
c.883T>A	c.T883A	F295I
c.883T>G	c.T883G	F295V
c.884T>A	c.T884A	F295Y
c.884T>C	c.T884C	F295S
c.884T>G	c.T884G	F295C
c.886A>G	c.A886G	M296V
c.886A>T lub c.886A>C	c.A886T lub c.A886C	M296L
c.887T>C	c.T887C	M296T
c.888G>A lub c.888G>T lub c.888G>C	c.G888A lub c.G888T lub c.G888C	M296I
c.889T>A	c.T889A	S297T
c.892A>G	c.A892G	N298D
c.893A>C	c.A893C	N298T
c.893A>G	c.A893G	N298S
c.893A>T	c.A893T	N298I
c.895G>A	c.G895A	D299N
c.895G>C	c.G895C	D299H
c.897C>G lub c.897C>A	c.C897G lub c.C897A	D299E
c.898C>A	c.C898A	L300I
c.898C>G	c.C898G	L300V
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

Tabela 2: Tabela wrażliwości na Galafold (migalastat)

Zmiana nukleotydu (długi)	Zmiana nukleotydu (krótki)	Zmiana sekwencji białkowej
c.902G>T	c.G902T	R301L
c.904C>A	c.C904A	H302N
c.904C>G	c.C904G	H302D
c.904C>T	c.C904T	H302Y
c.905A>T	c.A905T	H302L
c.907A>G	c.A907G	I303V
c.907A>T	c.A907T	I303F
c.908T>A	c.T908A	I303N
c.908T>C	c.T908C	I303T
c.908T>G	c.T908G	I303S
c.911G>A	c.G911A	S304N
c.911G>C	c.G911C	S304T
c.911G>T	c.G911T	S304I
c.916C>G	c.C916G	Q306E
c.917A>C	c.A917C	Q306P
c.917A>T	c.A917T	Q306L
c.919G>A	c.G919A	A307T
c.919G>C	c.G919C	A307P
c.919G>T	c.G919T	A307S
c.920C>A	c.C920A	A307D
c.920C>G	c.C920G	A307G
c.920C>T	c.C920T	A307V
c.922A>C	c.A922C	K308Q
c.922A>G	c.A922G	K308E
c.923A>G	c.A923G	K308R
c.923A>T	c.A923T	K308I
c.924A>T lub c.924A>C	c.A924T lub c.A924C	K308N
c.925G>A	c.G925A	A309T
c.925G>C	c.G925C	A309P
c.926C>A	c.C926A	A309D
c.926C>T	c.C926T	A309V
c.928C>A	c.C928A	L310I
c.928C>G	c.C928G	L310V
c.928C>T	c.C928T	L310F
c.931C>A	c.C931A	L311I
c.931C>G	c.C931G	L311V
c.934C>A	c.C934A	Q312K
c.934C>G	c.C934G	Q312E
c.935A>G	c.A935G	Q312R
c.935A>T	c.A935T	Q312L
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.938A>T	c.A938T	D313V
c.939T>A	c.T939A	D313E
c.940A>G	c.A940G	K314E
c.941A>C	c.A941C	K314T
c.941A>T	c.A941T	K314M

Tabela 2: Tabela wrażliwości na Galafold (migalastat)

Zmiana nukleotydu (długi)	Zmiana nukleotydu (krótki)	Zmiana sekwencji białkowej
c.942G>C	c.G942C	K314N
c.943G>A	c.G943A	D315N
c.943G>C	c.G943C	D315H
c.943G>T	c.G943T	D315Y
c.944A>C	c.A944C	D315A
c.944A>G	c.A944G	D315G
c.944A>T	c.A944T	D315V
c.946G>A	c.G946A	V316I
c.946G>C	c.G946C	V316L
c.947T>C	c.T947C	V316A
c.947T>G	c.T947G	V316G
c.949A>C	c.A949C	I317L
c.949A>G	c.A949G	I317V
c.950T>C	c.T950C	I317T
c.951T>G	c.T951G	I317M
c.952G>A	c.G952A	A318T
c.952G>C	c.G952C	A318P
c.953C>A	c.C953A	A318D
c.953C>T	c.C953T	A318V
c.955A>T	c.A955T	I319F
c.956T>C	c.T956C	I319T
c.957C>G	c.C957G	I319M
c.958A>C	c.A958C	N320H
c.959A>C	c.A959C	N320T
c.959A>G	c.A959G	N320S
c.959A>T	c.A959T	N320I
c.961C>A	c.C961A	Q321K
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.965A>C	c.A965C	D322A
c.965A>T	c.A965T	D322V
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.970T>G	c.T970G	L324V
c.971T>G	c.T971G	L324W
c.973G>A	c.G973A	G325S
c.973G>C	c.G973C	G325R
c.973G>T	c.G973T	G325C
c.974G>C	c.G974C	G325A
c.974G>T	c.G974T	G325V
c.976A>C	c.A976C	K326Q
c.976A>G	c.A976G	K326E
c.977A>C	c.A977C	K326T
c.977A>G	c.A977G	K326R
c.977A>T	c.A977T	K326M

Tabela 2: Tabela wrażliwości na Galafold (migalastat)

Zmiana nukleotydu (długi)	Zmiana nukleotydu (krótki)	Zmiana sekwencji białkowej
c.978G>C lub c.978G>T	c.G978C lub c.G978T	K326N
c.979C>G	c.C979G	Q327E
c.980A>C	c.A980C	Q327P
c.980A>T	c.A980T	Q327L
c.981A>T lub c.981A>C	c.A981T lub c.A981C	Q327H
c.983G>C	c.G983C	G328A
c.985T>A	c.T985A	Y329N
c.985T>C	c.T985C	Y329H
c.985T>G	c.T985G	Y329D
c.986A>G	c.A986G	Y329C
c.986A>T	c.A986T	Y329F
c.988C>A	c.C988A	Q330K
c.988C>G	c.C988G	Q330E
c.989A>C	c.A989C	Q330P
c.989A>G	c.A989G	Q330R
c.990G>C	c.G990C	Q330H
c.991C>G	c.C991G	L331V
c.992T>A	c.T992A	L331H
c.992T>C	c.T992C	L331P
c.992T>G	c.T992G	L331R
c.994A>G	c.A994G	R332G
c.995G>C	c.G995C	R332T
c.995G>T	c.G995T	R332I
c.996A>T	c.A996T	R332S
c.997C>G	c.C997G	Q333E
c.998A>C	c.A998C	Q333P
c.998A>T	c.A998T	Q333L
c.1000G>C	c.G1000C	G334R
c.1001G>A	c.G1001A	G334E
c.1001G>T	c.G1001T	G334V
c.1003G>T	c.G1003T	D335Y
c.1004A>C	c.A1004C	D335A
c.1004A>G	c.A1004G	D335G
c.1004A>T	c.A1004T	D335V
c.1005C>G	c.C1005G	D335E
c.1006A>G	c.A1006G	N336D
c.1006A>T	c.A1006T	N336Y
c.1007A>C	c.A1007C	N336T
c.1007A>G	c.A1007G	N336S
c.1007A>T	c.A1007T	N336I
c.1009T>G	c.T1009G	F337V
c.1010T>A	c.T1010A	F337Y
c.1010T>C	c.T1010C	F337S
c.1010T>G	c.T1010G	F337C
c.1011T>A	c.T1011A	F337L
c.1012G>A	c.G1012A	E338K
c.1013A>C	c.A1013C	E338A
c.1013A>G	c.A1013G	E338G
c.1013A>T	c.A1013T	E338V

Tabela 2: Tabela wrażliwości na Galafold (migalastat)

Zmiana nukleotydu (długi)	Zmiana nukleotydu (krótki)	Zmiana sekwencji białkowej
c.1014A>T	c.A1014T	E338D
c.1015G>A	c.G1015A	V339M
c.1016T>A	c.T1016A	V339E
c.1016T>C	c.T1016C	V339A
c.1021G>C	c.G1021C	E341Q
c.1022A>C	c.A1022C	E341A
c.1027C>A	c.C1027A	P343T
c.1027C>G	c.C1027G	P343A
c.1027C>T	c.C1027T	P343S
c.1028C>T	c.C1028T	P343L
c.1030C>G	c.C1030G	L344V
c.1030C>T	c.C1030T	L344F
c.1031T>G	c.T1031G	L344R
c.1033T>C	c.T1033C	S345P
c.1036G>T	c.G1036T	G346C
c.1037G>A	c.G1037A	G346D
c.1037G>C	c.G1037C	G346A
c.1037G>T	c.G1037T	G346V
c.1039T>A	c.T1039A	L347I
c.1043C>A	c.C1043A	A348D
c.1046G>C	c.G1046C	W349S
c.1046G>T	c.G1046T	W349L
c.1047G>C	c.G1047C	W349C
c.1048G>A	c.G1048A	A350T
c.1048G>T	c.G1048T	A350S
c.1049C>G	c.C1049G	A350G
c.1049C>T	c.C1049T	A350V
c.1052T>A	c.T1052A	V351E
c.1052T>C	c.T1052C	V351A
c.1054G>A	c.G1054A	A352T
c.1054G>T	c.G1054T	A352S
c.1055C>G	c.C1055G	A352G
c.1055C>T	c.C1055T	A352V
c.1057A>T	c.A1057T	M353L
c.1058T>A	c.T1058A	M353K
c.1058T>C	c.T1058C	M353T
c.1061T>A	c.T1061A	I354K
c.1061T>G	c.T1061G	I354R
c.1063A>C	c.A1063C	N355H
c.1063A>G	c.A1063G	N355D
c.1063A>T	c.A1063T	N355Y
c.1064A>G	c.A1064G	N355S
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.1067G>T	c.G1067T	R356L
c.1069C>G	c.C1069G	Q357E
c.1072G>C	c.G1072C	E358Q

Tabela 2: Tabela wrażliwości na Galafold (migalastat)

Zmiana nukleotydu (długi)	Zmiana nukleotydu (krótki)	Zmiana sekwencji białkowej
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.1075A>C	c.A1075C	I359L
c.1075A>G	c.A1075G	I359V
c.1075A>T	c.A1075T	I359F
c.1076T>A	c.T1076A	I359N
c.1076T>C	c.T1076C	I359T
c.1076T>G	c.T1076G	I359S
c.1078G>A	c.G1078A	G360S
c.1078G>C	c.G1078C	G360R
c.1078G>T	c.G1078T	G360C
c.1079G>A	c.G1079A	G360D
c.1079G>C	c.G1079C	G360A
c.1082G>A	c.G1082A	G361E
c.1082G>C	c.G1082C	G361A
c.1084C>A	c.C1084A	P362T
c.1084C>G	c.C1084G	P362A
c.1084C>T	c.C1084T	P362S
c.1085C>A	c.C1085A	P362H
c.1085C>G	c.C1085G	P362R
c.1085C>T	c.C1085T	P362L
c.1087C>A	c.C1087A	R363S
c.1087C>G	c.C1087G	R363G
c.1087C>T	c.C1087T	R363C
c.1088G>A	c.G1088A	R363H
c.1088G>T	c.G1088T	R363L
c.1090T>C	c.T1090C	S364P
c.1091C>G	c.C1091G	S364C
c.1093T>A	c.T1093A	Y365N
c.1093T>G	c.T1093G	Y365D
c.1094A>C	c.A1094C	Y365S
c.1094A>T	c.A1094T	Y365F
c.1096A>C	c.A1096C	T366P
c.1096A>T	c.A1096T	T366S
c.1097C>A	c.C1097A	T366N
c.1097C>T	c.C1097T	T366I
c.1099A>C	c.A1099C	I367L
c.1099A>T	c.A1099T	I367F
c.1101C>G	c.C1101G	I367M
c.1102G>A	c.G1102A	A368T
c.1102G>C	c.G1102C	A368P
c.1103C>G	c.C1103G	A368G
c.1105G>A	c.G1105A	V369I
c.1105G>C	c.G1105C	V369L
c.1105G>T	c.G1105T	V369F
c.1106T>C	c.T1106C	V369A
c.1106T>G	c.T1106G	V369G
c.1108G>A	c.G1108A	A370T

Tabela 2: Tabela wrażliwości na Galafold (migalastat)

Zmiana nukleotydu (długi)	Zmiana nukleotydu (krótki)	Zmiana sekwencji białkowej
c.1108G>C	c.G1108C	A370P
c.1109C>A	c.C1109A	A370D
c.1109C>G	c.C1109G	A370G
c.1109C>T	c.C1109T	A370V
c.1111T>A	c.T1111A	S371T
c.1112C>G	c.C1112G	S371C
c.1117G>A	c.G1117A	G373S
c.1117G>T	c.G1117T	G373C
c.1118G>C	c.G1118C	G373A
c.1120A>G	c.A1120G	K374E
c.1121A>C	c.A1121C	K374T
c.1121A>G	c.A1121G	K374R
c.1121A>T	c.A1121T	K374I
c.1123G>C	c.G1123C	G375R
c.1124G>A	c.G1124A	G375E
c.1124G>C	c.G1124C	G375A
c.1126G>A	c.G1126A	V376M
c.1126G>C	c.G1126C	V376L
c.1127T>A	c.T1127A	V376E
c.1127T>G	c.T1127G	V376G
c.1129G>A	c.G1129A	A377T
c.1129G>C	c.G1129C	A377P
c.1129G>T	c.G1129T	A377S
c.1130C>G	c.C1130G	A377G
c.1135A>G	c.A1135G	N379D
c.1136A>C	c.A1136C	N379T
c.1136A>T	c.A1136T	N379I
c.1137T>A	c.T1137A	N379K
c.1138C>A	c.C1138A	P380T
c.1138C>G	c.C1138G	P380A
c.1139C>A	c.C1139A	P380H
c.1139C>G	c.C1139G	P380R
c.1139C>T	c.C1139T	P380L
c.1142C>A	c.C1142A	A381D
c.1147T>A	c.T1147A	F383I
c.1148T>A	c.T1148A	F383Y
c.1148T>G	c.T1148G	F383C
c.1150A>T	c.A1150T	I384F
c.1151T>C	c.T1151C	I384T
c.1152C>G	c.C1152G	I384M
c.1153A>G	c.A1153G	T385A
c.1154C>T	c.C1154T	T385I
c.1156C>A	c.C1156A	Q386K
c.1157A>T	c.A1157T	Q386L
c.1158G>C	c.G1158C	Q386H
c.1159C>A	c.C1159A	L387I
c.1159C>T	c.C1159T	L387F
c.1160T>A	c.T1160A	L387H
c.1160T>G	c.T1160G	L387R

Tabela 2: Tabela wrażliwości na Galafold (migalastat)

Zmiana nukleotydu (długi)	Zmiana nukleotydu (krótki)	Zmiana sekwencji białkowej
c.1162C>A	c.C1162A	L388I
c.1162C>G	c.C1162G	L388V
c.1162C>T	c.C1162T	L388F
c.1163T>A	c.T1163A	L388H
c.1163T>G	c.T1163G	L388R
c.1168G>A	c.G1168A	V390M
c.1171A>C	c.A1171C	K391Q
c.1171A>G	c.A1171G	K391E
c.1172A>C	c.A1172C	K391T
c.1172A>G	c.A1172G	K391R
c.1172A>T	c.A1172T	K391I
c.1173A>T	c.A1173T	K391N
c.1174A>G	c.A1174G	R392G
c.1174A>T	c.A1174T	R392W
c.1175G>A	c.G1175A	R392K
c.1175G>C	c.G1175C	R392T
c.1175G>T	c.G1175T	R392M
c.1177A>C	c.A1177C	K393Q
c.1177A>G	c.A1177G	K393E
c.1178A>C	c.A1178C	K393T
c.1179G>C	c.G1179C	K393N
c.1180C>A	c.C1180A	L394I
c.1181T>A	c.T1181A	L394Q
c.1181T>C	c.T1181C	L394P
c.1181T>G	c.T1181G	L394R
c.1183G>C	c.G1183C	G395R
c.1184G>A	c.G1184A	G395E
c.1184G>C	c.G1184C	G395A
c.1186T>A	c.T1186A	F396I
c.1186T>G	c.T1186G	F396V
c.1187T>G	c.T1187G	F396C
c.1188C>G	c.C1188G	F396L
c.1189T>A	c.T1189A	Y397N
c.1189T>C	c.T1189C	Y397H
c.1190A>C	c.A1190C	Y397S
c.1190A>G	c.A1190G	Y397C
c.1190A>T	c.A1190T	Y397F
c.1192G>A	c.G1192A	E398K
c.1192G>C	c.G1192C	E398Q
c.1193A>G	c.A1193G	E398G
c.1195T>A	c.T1195A	W399R
c.1195T>G	c.T1195G	W399G
c.1198A>C	c.A1198C	T400P
c.1198A>G	c.A1198G	T400A
c.1198A>T	c.A1198T	T400S
c.1199C>A	c.C1199A	T400N
c.1199C>T	c.C1199T	T400I
c.1201T>A	c.T1201A	S401T

Tabela 2: Tabela wrażliwości na Galafold (migalastat)

Zmiana nukleotydu (długi)	Zmiana nukleotydu (krótki)	Zmiana sekwencji białkowej
c.1201T>G	c.T1201G	S401A
c.1202_1203insGACTTC	c.1202_1203insGACTTC	p.T400_S401dup
c.1202C>T	c.C1202T	S401L
c.1204A>G	c.A1204G	R402G
c.1204A>T	c.A1204T	R402W
c.1205G>C	c.G1205C	R402T
c.1205G>T	c.G1205T	R402M
c.1206G>C	c.G1206C	R402S
c.1207T>G	c.T1207G	L403V
c.1208T>C	c.T1208C	L403S
c.1209A>T	c.A1209T	L403F
c.1210A>G	c.A1210G	R404G
c.1211G>A	c.G1211A	R404K
c.1211G>C	c.G1211C	R404T
c.1211G>T	c.G1211T	R404I
c.1212A>T	c.A1212T	R404S
c.1213A>G	c.A1213G	S405G
c.1216C>G	c.C1216G	H406D
c.1217A>T	c.A1217T	H406L
c.1218C>G	c.C1218G	H406Q
c.1219A>T	c.A1219T	I407L
c.1220T>C	c.T1220C	I407T
c.1221A>G	c.A1221G	I407M
c.1222A>C	c.A1222C	N408H
c.1222A>G	c.A1222G	N408D
c.1222A>T	c.A1222T	N408Y
c.1223A>C	c.A1223C	N408T
c.1225C>A	c.C1225A	P409T
c.1225C>G	c.C1225G	P409A
c.1225C>T	c.C1225T	P409S
c.1226C>T	c.C1226T	P409L
c.1228A>G	c.A1228G	T410A
c.1228A>T	c.A1228T	T410S
c.1229C>T	c.C1229T	T410I
c.1231G>A	c.G1231A	G411S
c.1231G>T	c.G1231T	G411C
c.1232G>A	c.G1232A	G411D
c.1232G>C	c.G1232C	G411A
c.1232G>T	c.G1232T	G411V
c.1234A>C	c.A1234C	T412P
c.1234A>G	c.A1234G	T412A
c.1234A>T	c.A1234T	T412S
c.1235C>A	c.C1235A	T412N
c.1235C>T	c.C1235T	T412I
c.1237G>A	c.G1237A	V413I
c.1237G>T	c.G1237T	V413F
c.1238T>G	c.T1238G	V413G
c.1240T>G	c.T1240G	L414V
c.1242G>C	c.G1242C	L414F

Tabela 2: Tabela wrażliwości na Galafold (migalastat)

Zmiana nukleotydu (długi)	Zmiana nukleotydu (krótki)	Zmiana sekwencji białkowej
c.1243C>A	c.C1243A	L415I
c.1244T>A	c.T1244A	L415H
c.1246C>G	c.C1246G	Q416E
c.1247A>T	c.A1247T	Q416L
c.1248G>C	c.G1248C	Q416H
c.1249C>A	c.C1249A	L417I
c.1252G>A	c.G1252A	E418K
c.1252G>C	c.G1252C	E418Q
c.1253A>C	c.A1253C	E418A
c.1253A>G	c.A1253G	E418G
c.1254A>T	c.A1254T	E418D
c.1255A>G	c.A1255G	N419D
c.1255A>T	c.A1255T	N419Y
c.1256A>C	c.A1256C	N419T
c.1256A>G	c.A1256G	N419S
c.1256A>T	c.A1256T	N419I
c.1258A>C	c.A1258C	T420P
c.1258A>T	c.A1258T	T420S
c.1259C>A	c.C1259A	T420K
c.1259C>G	c.C1259G	T420R
c.1261A>G	c.A1261G	M421V
c.1261A>T	c.A1261T	M421L
c.1262T>A	c.T1262A	M421K
c.1262T>C	c.T1262C	M421T
c.1262T>G	c.T1262G	M421R
c.1263G>C	c.G1263C	M421I
c.1265A>C	c.A1265C	Q422P
c.1267A>T	c.A1267T	M423L
c.1268T>A	c.T1268A	M423K
c.1268T>C	c.T1268C	M423T
c.1269G>C	c.G1269C	M423I
c.1271C>T	c.C1271T	S424L
c.1275A>C	c.A1275C	L425F
c.1279G>A	c.G1279A	D427N
c.1286T>G	c.T1286G	L429R

Efekty farmakodynamiczne

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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

Pierwsze badanie kliniczne 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 klinicznego i u których występowały wrażliwe mutacje (badanie kliniczne z osobami stosującymi wcześniej ERT). Badanie kliniczne 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 kliniczne 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 przerwali je na co najmniej 6 miesięcy i u których występowały wrażliwe mutacje (badanie z osobami niestosującymi ERT).

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

Drugie badanie kliniczne OLE (AT1001-042) objęło pacjentów przeniesionych z badania OLE AT1001-041 lub bezpośrednio z badania III fazy ATTRACT. Średni zakres ekspozycji na dopuszczoną do obrotu dawkę preparatu Galafold wynoszącą 123 mg co drugi dzień u pacjentów biorących udział w tym badaniu, wyniósł 32,3 (±12,3) miesiąca (n=82). Maksymalny czas ekspozycji wyniósł 51,9 miesiąca.

Czynność nerek

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

W badaniu klinicznym osób niestosujących ERT i w przedłużeniu badania prowadzonym metodą otwartej próby czynność nerek pozostawała stabilna przez maksymalnie 5 lat leczenia produktem Galafold. Średnio po 3,4 latach leczenia średni wskaźnik zmiany $eGFR_{CKD-EPI}$ w ujęciu rocznym wynosił -0,74 ml/min/1,73 m^2 (95% CI: -1,89, 0,40, n=41). Nie obserwowano istotnych klinicznie różnic w trakcie początkowego 6-miesięcznego okresu z kontrolą placebo.

Połączono dane dotyczące wskaźnika zmiany współczynnika $eGFR_{CKD-EPI}$ w ujęciu rocznym uzyskane w przypadku uczestników niestosujących wcześniej ERT i uczestników stosujących wcześniej ERT, u których występowały wrażliwe mutacje. Wyniki wykazały, że czas trwania uzyskanej stabilizacji nerek wyniósł maksymalnie 8,6 lat przy corocznym badaniu tempa zmian. W przypadku pacjentów niestosujących wcześniej ERT, po upływie średniego czasu trwania wynoszącego 5,2 lat średni wskaźnik zmiany w ujęciu rocznym względem wartości w punkcie początkowym wyniósł -1,71 ml/min/1,73 m^2 (95% CI: -2,83, -0,60; n=47). W przypadku pacjentów stosujących wcześniej ERT, po upływie średniego czasu trwania wynoszącego 4,3 lat średni wskaźnik zmiany w ujęciu rocznym względem wartości w punkcie początkowym wyniósł -1,78 ml/min/1,73 m^2 (95% CI: -3,76, 0,20; n=49).

Wskaźnik masy lewej komory (LVMi)

W badaniu klinicznym u osób otrzymujących wcześniej ERT po 18 miesiącach leczenia produktem Galafold odnotowano istotny statystycznie spadek LVMi ($p< 0,05$). Wartości wyjściowe wynosiły 95,3 g/m^2 dla grupy Galafold i 92,9 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 (g/m^2) od wartości początkowej do 18. miesiąca u pacjentów z hipertrofią lewej komory (kobiety z wyjściową wartością LVMi > 95 g/m^2 i mężczyźni z wyjściową wartością LVMi > 115 g/m^2) wynosiła -8,4 (95% CI: -15,7, 2,6; n=13) dla Galafold 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 klinicznym 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 w 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 g/m^2 lub mężczyźni z wyjściową wartością LVMi > 115 g/m^2) wyniosła -18,6 (95% CI: -38,2, 1,0; n=8). Po obserwacji w ramach OLE, średnia zmiana LVMi w 36. miesiącu względem wartości wyjściowej u pacjentów z hipertrofią lewej komory w punkcie wyjściowym wyniosła -30,0 (95% CI: -57,9, -2,2; n=4) a w 48. miesiącu 33,1 (95% 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.

W badaniach klinicznych z udziałem uczestników niestosujących wcześniej ERT i stosujących wcześniej ERT, po okresie obserwacji kontrolnej w ramach kontynuacyjnego badania klinicznego AT1001-042 prowadzonego metodą otwartej próby, średnia zmiana wartości LVMi względem wartości w punkcie początkowym badania AT1001-042 wyniosła, odpowiednio, 1,2 g/m^2 (95% CI: -5,3, 7,7; n=15) oraz -5,6 g/m^2 (95% CI: -28,5, 17,2; n=4) w przypadku pacjentów leczonych produktem Galafold przez średni okres wynoszący, odpowiednio, 2,4 i 2,9 lat (maksymalnie 4,0 lata i 4,3 roku).

Podłoże choroby

W badaniu klinicznym u osób otrzymujących wcześniej ERT poziom lizo-Gb_3 w osoczu nieznacznie się zwiększył, ale pozostawał niski u pacjentów z wrażliwymi mutacjami leczonymi produktem Galafold przez 30 miesięcy trwania badania. Stężenie lizo-Gb_3 w osoczu także pozostało niskie u pacjentów otrzymujących ERT przez okres do 18 miesięcy.

W badaniu klinicznym u osób nieleczonych ERT Galafold spowodował istotne statystycznie obniżenie stężenia lizo-Gb_3 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 znamiennie statystycznie większe obniżenie (±SEM) średniego odkładania GL-3 w śródmiąższowych naczyniach włosowatych (-0,25±0,10; -39%) w 6. miesiącu w porównaniu do placebo (+0,07 ± 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±0,15; -58%) ($p=0,014$). Zaobserwowano jakościowe obniżenie poziomu GL-3 w różnych typach komórek nerkowych: odpowiednio w podocytach, komórkach mezangialnych i komórkach śródbłonka kłębuszków nerkowych, w ciągu 12 miesięcy leczenia produktem Galafold.

Złożone punkty końcowe

W badaniu klinicznym 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 klinicznym u osób nieleczonych wcześniej ERT analiza skali oceny objawów ze strony układu pokarmowego wykazała, że leczenie produktem Galafold było związane ze znamienną 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 znamienną 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

W badaniu AT1001-020, trwającym 1 rok, wieloośrodkowym badaniu fazy IIIb, prowadzonym metodą otwartej próby bez grupy kontrolnej, oceniano bezpieczeństwo stosowania, farmakokinetykę (PK), farmakodynamikę (PD) i skuteczność migalastatu u 21 pacjentów nastoletnich (w wieku od 12 do < 18 lat i o masie ciała ≥ 45 kg) z chorobą Fabry'ego oraz z wrażliwymi mutacjami genu kodującego α-galaktozydazę A (*GLA*). Uczestnicy nie stosowali wcześniej enzymatycznej terapii zastępczej (enzyme replacement therapy, ERT) albo przerwali ERT na przynajmniej 14 dni przed badaniami przesiewowymi. Średnia liczba lat od rozpoznania choroby Fabry'ego wynosiła 9,6 (±4,25) roku.

Po 1 roku wyniki dotyczące skuteczności u młodzieży stosującej taki sam schemat dawkowania, jak osoby dorosłe, były zgodne w odniesieniu do parametrów nerkowych, sercowych i farmakodynamicznych, jak również oceny wyników leczenia przez pacjentów. Całkowita średnia (SD) zmiana eGFR w stosunku do wartości wyjściowej wynosiła -1,6 (15,4) ml/min/1,73 m^2 (n=19). Całkowita średnia (SD) zmiana LVMi w stosunku do wartości wyjściowej wynosiła -3,9 (13,5) g/m^2 (n=18). Wartość LVMi uległa zmniejszeniu u 10 uczestników i zwiększeniu u 8 uczestników, jednak u wszystkich uczestników pozostała w granicach normy po 12 miesiącach. Wartość wyjściowa stężenia lizo-Gb_3 w osoczu wynosiła 12,00 mg/ml, a całkowita średnia (SD) zmiana wartości stężenia lizo-Gb_3 w osoczu względem wartości wyjściowej wynosiła -0,06 (32,9) (n=19). Zmniejszenie wartości stężenia lizo-Gb_3 w osoczu względem wartości wyjściowej zaobserwowano u uczestników nieleczonych wcześniej ERT (mediana wynosząca -2,23 ng/ml, n=9), a u uczestników leczonych wcześniej ERT utrzymywało się ono na ogół na tym samym poziomie (mediana wynosząca 0,54 ng/ml, n=10). Nie odnotowano znaczących zmian w ocenie wyników leczenia przez pacjentów.

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 chlorowodorku wynoszącej 150 mg lub pojedynczego, trwającego 2 godziny wlewu dożylnego w

dawce 150 mg wynosiła około 75%. Po podaniu jednorazowej dawki doustnej roztworu migalastatu chlorowodorku 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 u osób dorosłych proporcjonalny do dawki wzrost przy dawkach doustnych migalastatu chlorowodorku 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).

W porównaniu z przyjęciem pojedynczej dawki migalastatu z wodą spożycie kawy zawierającej około 190 mg kofeiny powodowało istotne zmniejszenie ekspozycji ogólnoustrojowej na migalastat (średnie zmniejszenie wartości $AUC_{0-\infty}$ wynosiło 55% a średnie zmniejszenie wartości C_{max} – 60%). Szybkość wchłaniania (t_{max}) migalastatu nie różniła się istotnie w przypadku podania go z kofeiną w porównaniu z wodą. Nie obserwowano wpływu w przypadku przyjmowania migalastatu z naturalnymi (sacharoza) i sztucznymi (aspartam lub acesulfam K) środkami słodzącymi (patrz punkt 4.2 i 4.5).

Dystrybucja

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

Metabolizm

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

Eliminacja

Badanie farmakokinetyczne u zdrowych ochotników płci męskiej ze 150 mg [^{14}C]-migalastatu chlorowodorku wykazało, że około 77% radioznakowanej dawki odzyskano w moczu, w tym 55% zostało wydalone jako migalastat w postaci niezmienionej, a 5% jako łączne metabolity M1, M2 i M3. Około 3% 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 (od 25 do 675 mg migalastatu chlorowodorku) nie stwierdzono tendencji do klirensu, CL/F). Dla dawki 150 mg CL/F wynosił około 11 do 14 l/h. Po podaniu tych samych dawek średni okres półtrwania eliminacji ($t_{1/2}$) wynosił około 3 do 5 godzin.

Populacje szczególne

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Nie badano produktu Galafold u pacjentów z chorobą Fabry`ego, u których GFR wynosi poniżej 30 ml/min/1,73 $m^2$. W badaniu pojedynczej dawki dla produktu Galafold u osób bez choroby Fabry`ego z różnym stopniem niewydolności nerek ekspozycja wzrosła 4,3-krotnie u osób z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (GFR < 30 ml/min/1,73 m^2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie przeprowadzono badań u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Na podstawie metabolizmu i dróg wydalania nie przewiduje się, aby zaburzenia czynności wątroby mogły 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 osoczowego 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 znamienną statystycznie.

Dzieci i młodzież

Farmakokinetykę migalastatu scharakteryzowano u 20 uczestników nastoletnich (w wieku od 12 do <18 lat i o masie ciała ≥45 kg) z chorobą Fabry'ego, którzy stosowali taki sam schemat dawkowania, jak osoby dorosłe (kapsułka zawierająca 123 mg migalastatu co drugi dzień) w ramach prowadzonego metodą otwartej próby badania fazy IIIb (AT1001-020).

Przeprowadzono symulację oceny równoważności biologicznej ekspozycji u uczestników nastoletnich (w wieku od 12 do <18 lat) o masie ciała ≥45 kg, którzy przyjmowali 123 mg migalastatu co drugi dzień, w porównaniu z osobami dorosłymi stosującymi ten sam schemat dawkowania. Wyznaczona przy użyciu modelu wartość AUC_{tau} u uczestników nastoletnich (w wieku od 12 do <18 lat) była zbliżona do ekspozycji u osób dorosłych.

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 (E171)
Indygokarmin (E132)

Tusz do nadruku

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

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.
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 Europe Limited
Block 1, Blanchardstown Corporate Park
Ballycoolin Road
Blanchardstown, Dublin
D15 AKK1
Irlandia
Tel.: +353 (0) 1 588 0836
Faks: +353 (0) 1 588 6851
e-mail: info@amicusrx.co.uk

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

EU/1/15/1082/001

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26 maja 2016 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 11 lutego 2021 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

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 odpowiedzialnego 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

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego 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.

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

kapsułka twarda

14 kapsułek twardych

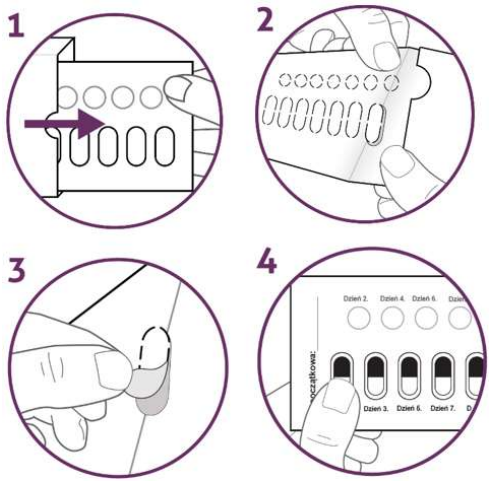
5. SPOSÓB I <DROGA> <DROGI> PODANIA

Nie spożywać pokarmu ani kofeiny co najmniej 2 godziny przed przyjęciem 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.

Dzień 1	Dzień 2	Dzień 3	Dzień 4	Dzień 5	Dzień 6	Dzień 7	Dzień 8	
Dzień przyjęcia leku Galafold	Nie przyjmować leku	Dzień przyjęcia leku Galafold	Nie przyjmować leku	Dzień przyjęcia leku Galafold	Nie przyjmować leku	Dzień przyjęcia leku Galafold	Nie przyjmować leku Galafold	Powtórzyć schemat

Jak wyjąć kapsułkę



1. NACISNĄĆ i przytrzymać fioletowe pole i WYCIĄGNĄĆ blister z prawej strony (Rysunek 1). Rozłożyć blister.
2. Odwrócić blister tak, aby była widoczna jego tylna strona.
   ZŁOŻYĆ blister (Rysunek 2), aby unieść perforację.
3. USUNĄĆ owalny perforowany fragment kartonika (Rysunek 3)
4. Odwrócić blister, tak aby widoczna była jego przednia strona.Wypchnąć kapsułkę (Rysunek 4).

Dostęp do ulotki można uzyskać, skanując następującykod.
Dodać kod QR + www.galafoldsmpc.co.uk

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Amicus Therapeutics Europe Limited
Block 1, Blanchardstown Corporate Park
Ballycoolin Road
Blanchardstown, Dublin
D15 AKK1
Irlandia

12. <NUMER POZWOLENIA> <NUMERY POZWOLEŃ> NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/1082/001

13. NUMER SERII<, KODY DONACJI I PRODUKTU>

Nr serii (Lot)

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
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA OPAKOWANIU BEZPOŚREDNIM

RĘKAW BLISTRA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Galafold 123 mg kapsułki twarde
migalastat

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Amicus Therapeutics Europe Limited

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Więcej informacji, patrz ulotka dołączona do opakowania.

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

Dzień 2	Dzień 4	Dzień 6	Dzień 8	Dzień 10	Dzień 12	Dzień 14	Dzień 16	Dzień 18	Dzień 20	Dzień 22	Dzień 24	Dzień 26	Dzień 28
Dzień 1	Dzień 3	Dzień 5	Dzień 7	Dzień 9	Dzień 11	Dzień 13	Dzień 15	Dzień 17	Dzień 19	Dzień 21	Dzień 23	Dzień 25	Dzień 27

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

Lot

5. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dla pacjenta: informacja dla pacjenta

Galafold 123 mg kapsułki twarde
migalastat

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

- 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 jakiekolwiek 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 12 lat i starszych, u których występują pewne mutacje (zmiany) genetyczne.

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

Kapsułki zawierające123 mg migalastatu nie są przeznaczone dla dzieci (≥12 lat) o masie ciała mniejszej niż 45 kg.

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.
Należy porozmawiać z lekarzem przed przyjęciem leku Galafold, jeżeli u pacjenta występują ciężkie zaburzenia czynności nerek, ponieważ stosowanie leku Galafold przez pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (współczynnik GFR poniżej 30 ml/min/1,73m^2) nie jest zalecane.

Dzieci

Dzieci w wieku <12 lat
Leku nie badano u dzieci w wieku poniżej 12 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. Dotyczy to leków dostępnych bez recepty, w tym suplementów i leków ziołowych.

W szczególności należy powiedzieć lekarzowi o przyjmowaniu przez pacjenta leków lub suplementów zawierających kofeinę, ponieważ w przypadku przyjmowania ich w okresie pozostawania na czczo mogą one wpływać na działanie leku Galafold.

Pacjent powinien wiedzieć, jakie leki przyjmuje. Należy mieć przy sobie listę leków i pokazywać ją lekarzowi lub farmaceucie, za każdym razem kiedy pacjent otrzymuje nowy lek.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Ciąża
Doświadczenie ze stosowaniem tego leku u kobiet w ciąży jest bardzo ograniczone. Stosowanie leku Galafold w ciąży nie jest zalecane. Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

Podczas stosowania leku Galafold kobiety zdolne do zajścia w ciążę powinny 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, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści związane ze stosowaniem leku Galafold dla matki.

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 obsługiwanie maszyn

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

3. Jak przyjmować lek Galafold

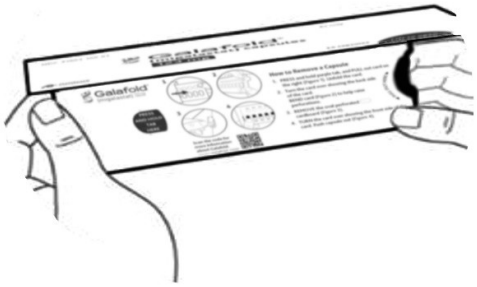
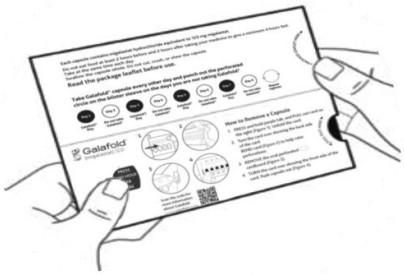
Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

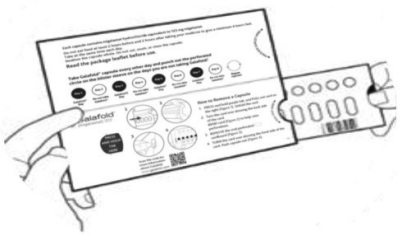
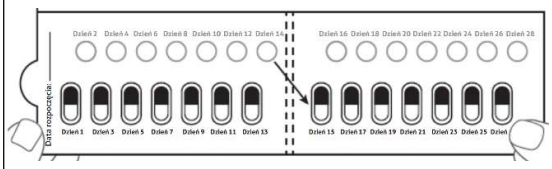
Przyjmować jedną kapsułkę co drugi dzień o tej samej porze dnia. Nie przyjmować leku Galafold w ciągu dwóch kolejnych dni.

Nie spożywać pokarmu ani kofeiny w ciągu co najmniej 2 godzin przed przyjęciem i 2 godzin po przyjęciu produktu Galafold. Pozostawanie na czczo przez minimum 4 godziny w porze przyjęcia leku jest konieczne, aby lek został całkowicie wchłonięty.

W tym 4-godzinnym okresie pozostawania na czczo można spożywać wodę (bez dodatków, smakową, słodzoną), soki owocowe bez miąższu i napoje gazowane niezawierające kofeiny.

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

Rysunek A 	Krok 1: Usunąć ochronną warstwę samoprzylepną z przedniej części opakowania. Unieść przednią część opakowania kartonowego produktu Galafold (patrz Rysunek A).
Rysunek B – Otwarte opakowanie kartonowe 	Krok 2: <u>Nacisnąć i przytrzymać kciukiem fioletowe pole</u> znajdujące się **po lewej** stronie opakowania (patrz Rysunek B) i przejść do Kroku 3.

Rysunek C 	Krok 3: Następnie CHWYCIĆ zakładkę <u>w polu</u> **po prawej stronie**, na którym znajduje się napis „WYCIĄGNĄĆ TUTAJ”, a następnie wyciągnąć złożony blister (patrz Rysunek C).
Rysunek D – Przód blistra 	Krok 4: Rozłożyć blister (patrz Rysunek D).

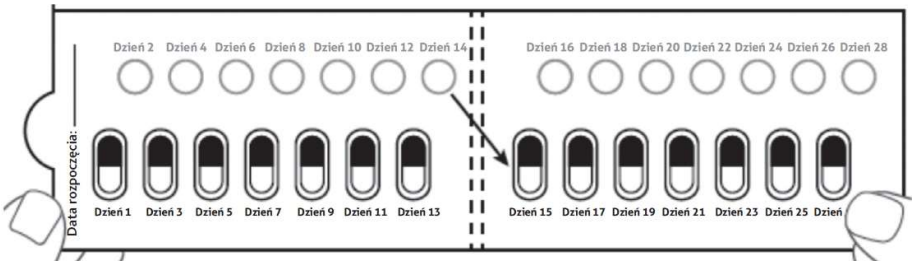
Przyjmowanie kapsułek produktu Galafold:

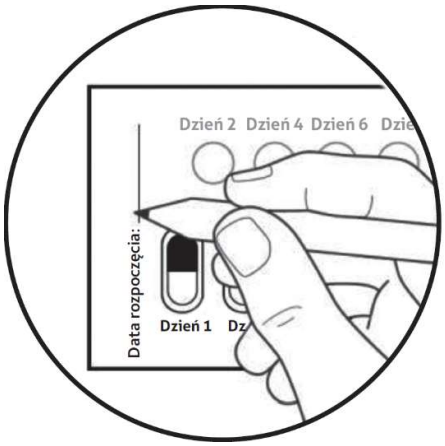
Jeden blister produktu Galafold = 14 kapsułek twardych = 28 dni leczenia preparatem Galafold oraz 14 białych kółek na kartoniku.

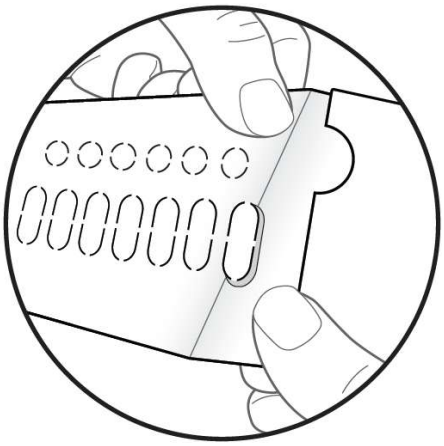
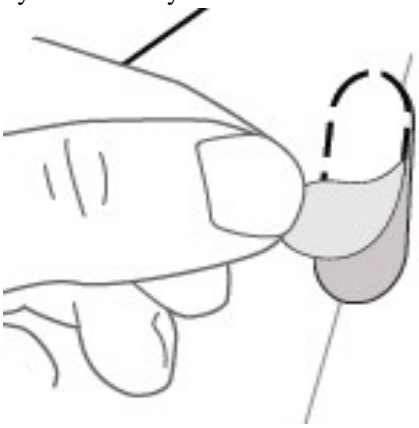
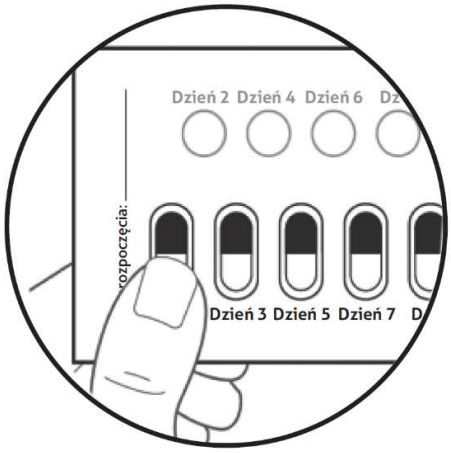
Białe kółka na kartoniku mają przypominać o przyjmowaniu produktu Galafold **co drugi dzień**.

Strzałka wskazuje pacjentowi rozpoczęcie kolejnych dwóch tygodni leczenia.

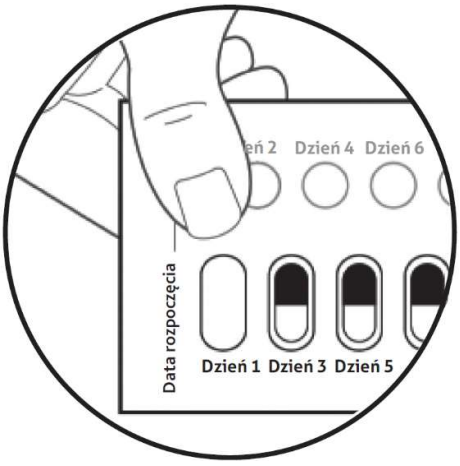
Rysunek E – Przód blistra



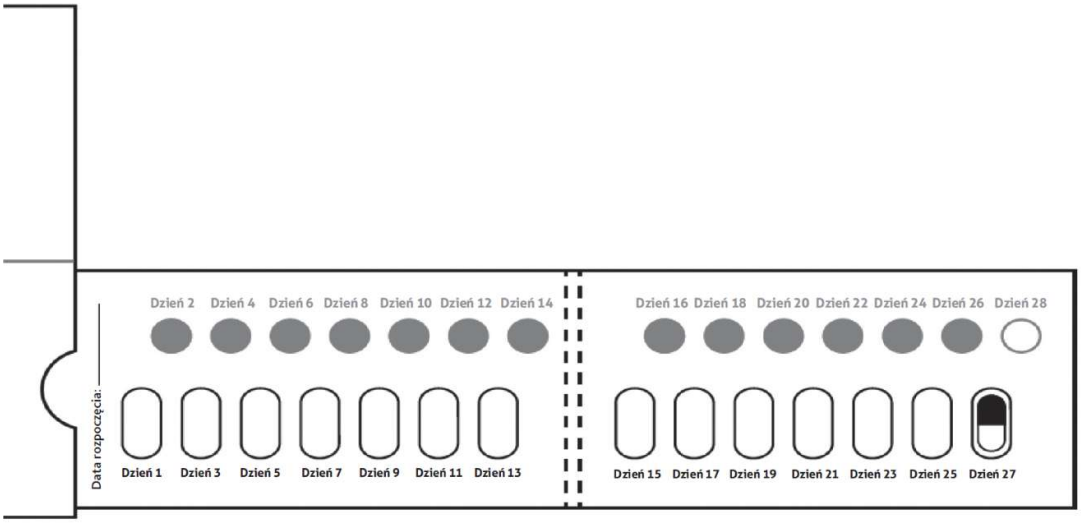
Rysunek F – Przód blistra 	Krok 5: W pierwszym dniu przyjmowania leku z nowego blistra, zapisać datę na rękawie blistra (patrz Rysunek F).

Rysunek G – Tył blistra 	Krok 6: ODWRÓCIĆ blister, tak aby widoczna była jego tylna strona. ZLOKALIZOWAĆ kapsułkę, którą należy wyjąć. ZŁOŻYĆ blister, jak pokazano na ilustracji (patrz Rysunek G). Uwaga: Złożenie kartonika pomaga unieść owalny fragment perforowanego kartonika.
Rysunek H – Tył blistra 	Krok 7: USUNĄĆ owalny perforowany fragment kartonika (patrz Rysunek H). Uwaga: Po usunięciu kartonika może pozostać biała folia zewnętrzna, co jest normalne.
Rysunek I – Przód blistra 	Krok 8: ODWRÓCIĆ blister, tak aby widoczna była jego przednia strona. WYPCHNĄĆ kapsułkę (patrz Rysunek I).

Rysunek J – Przód blistra	Krok 9: W kolejnym dniu przejść do perforowanego białego kartonowego kółka w górnym rzędzie oznaczonego jako „Dzień 2”. Nacisnąć białe kartonowe kółko i usunąć je (patrz Rysunek J). Uwaga: usunięcie tego białego kółka pozwoli łatwiej zapamiętać, w którym dniu nie przyjmuje się leku. Należy przyjmować jedną kapsułkę produktu Galafold **co drugi dzień**. Po każdym użyciu należy zamknąć opakowanie i odłożyć je w miejsce przechowywania.



Po dniu 2. należy przejść do dnia 3. na blistrze.
Naprzemiennie przyjmować kapsułki i przedziurawiać perforowane białe kartonowe kółka do 28. dnia włącznie.
Rysunek K – Przód rozłożonego blistra



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

Niezbyt często: mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 osób

- Nagły obrzęk skóry lub błony śluzowej (np. wargi, języka, oka itp.) lub oba te obrzęki (obrzęk naczynioruchowy)

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek 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.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego. 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 (kukurydziana) i magnezu stearynian
  Otoczka kapsułki: żelatyna, tytanu dwutlenek i indygokarmin (E132)
  Tusz do nadruku: szelak, żelaza tlenek czarny i potasu wodorotlenek

Jak wygląda lek Galafold i co zawiera opakowanie

Nieprzezroczyste, niebiesko-białe kapsułki twarde w rozmiarze 2 (6,4 x 18,0 mm), z czarnym nadrukiem „A1001", zawierające proszek barwy białej do bladobrązowej.

Galafold jest dostępny w opakowaniu typu blister zawierającym 14 kapsułek.

Podmiot odpowiedzialny

Amicus Therapeutics Europe Limited
Block 1, Blanchardstown Corporate Park
Ballycoolin Road
Blanchardstown, Dublin
D15 AKK1
Irlandia
Tel.: +353 (0) 1 588 0836
Faks: +353 (0) 1 588 6851
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 dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego (w przypadku braku możliwości kontaktu z przedstawicielem Amicus drogą telefoniczną, należy przesłać wiadomość na adres e-mail wskazany poniżej):

België/Belgique/Belgien
Amicus Therapeutics Europe Limited
Tél/Tel: (+32) 0800 89172
e-mail: MedInfo@amicusrx.com

България
Amicus Therapeutics Europe Limited
Тел.: (+359) 00800 111 3214
имейл: MedInfo@amicusrx.com

Česká republika
Amicus Therapeutics Europe Limited
Tel.: (+420) 800 142 207
e-mail: MedInfo@amicusrx.com

Lietuva
Amicus Therapeutics Europe Limited
Tel: (+370) 8800 33167
El. paštas: MedInfo@amicusrx.com

Luxembourg/Luxemburg
Amicus Therapeutics Europe Limited
Tél/Tel: (+352) 800 27003
e-mail: MedInfo@amicusrx.com

Magyarország
Amicus Therapeutics Europe Limited
Tel.: (+36) 06 800 21202
e-mail: MedInfo@amicusrx.com

Danmark
Amicus Therapeutics Europe Limited
Tlf.: (+45) 80 253 262
e-mail: MedInfo@amicusrx.com

Deutschland
Amicus Therapeutics GmbH
Tel: (+49) 0800 000 2038
E-Mail: MedInfo@amicusrx.com

Eesti
Amicus Therapeutics Europe Limited
Tel: (+372) 800 0111 911
e-post: MedInfo@amicusrx.com

Ελλάδα
Amicus Therapeutics Europe Limited
Τηλ: (+30) 00800 126 169
e-mail: MedInfo@amicusrx.com

España
Amicus Therapeutics S.L.U.
Tel: (+34) 900 941 616
e-mail: MedInfo@amicusrx.com

France
Amicus Therapeutics SAS
Tél: (+33) 0 800 906 788
e-mail: MedInfo@amicusrx.com

Hrvatska
Amicus Therapeutics Europe Limited
Tel: (+385) 0800 222 452
e-pošta: MedInfo@amicusrx.com

Ireland
Amicus Therapeutics Europe Limited
Tel: (+353) 1800 936 230
e-mail: MedInfo@amicusrx.com

Ísland
Amicus Therapeutics Europe Limited
Sími: (+354) 800 7634
Netfang: MedInfo@amicusrx.com

Italia
Amicus Therapeutics S.r.l.
Tel: (+39) 800 795 572
e-mail: MedInfo@amicusrx.com

Malta
Amicus Therapeutics Europe Limited
Tel: (+356) 800 62674
e-mail: MedInfo@amicusrx.com

Nederland
Amicus Therapeutics BV
Tel: (+31) 0800 022 8399
e-mail: MedInfo@amicusrx.com

Norge
Amicus Therapeutics Europe Limited
Tlf: (+47) 800 13837
e-post: MedInfo@amicusrx.com

Österreich
Amicus Therapeutics Europe Limited
Tel: (+43) 0800 909 639
E-Mail: MedInfo@amicusrx.com

Polska
Amicus Therapeutics Europe Limited
Tel.: (+48) 0080 012 15475
e-mail: MedInfo@amicusrx.com

Portugal
Amicus Therapeutics Europe Limited
Tel: (+351) 800 812 531
e-mail: MedInfo@amicusrx.com

România
Amicus Therapeutics Europe Limited
Tel.: (+40) 800 476 561
e-mail: MedInfo@amicusrx.com

Slovenija
Amicus Therapeutics Europe Limited
Tel.: (+386) 0800 81794
e-pošta: MedInfo@amicusrx.com

Slovenská republika
Amicus Therapeutics Europe Limited
Tel: (+421) 0800 002 437
e-mail: MedInfo@amicusrx.com

Suomi/Finland
Amicus Therapeutics Europe Limited
Puh/Tel: (+358) 0800 917 780
sähköposti/e-mail: MedInfo@amicusrx.com

Κύπρος
Amicus Therapeutics Europe Limited
Τηλ: (+357) 800 97595
e-mail: MedInfo@amicusrx.com

Latvija
Amicus Therapeutics Europe Limited
Tel: (+371) 800 05391
e-pasts: MedInfo@amicusrx.com

Sverige
Amicus Therapeutics Europe Limited
Tfn: (+46) 020 795 493
e-post: 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.