



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
2019 - Año de la Exportación

**Disposición**

**Número:** DI-2019-5842-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Viernes 19 de Julio de 2019

**Referencia:** 1-0047-2001-000384-18-9

---

VISTO el Expediente N° 1-0047-2001-000384-18-9 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

**CONSIDERANDO:**

Que por las presentes actuaciones CATALYSIS ARGENTINA S.A en representación de PINT PHARMA INTERNATIONAL S.A solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (Corresponde al Art. 4° de dicho Decreto).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 4° del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos (INAME), a través de sus áreas técnicas competentes, el que considera que el solicitante ha reunido las condiciones exigidas por la normativa vigente, contando con laboratorio propio de control de calidad y depósito, y que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos, de prospectos y de información para el paciente se consideran aceptables.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas competentes del INAME.

Que el Plan de Gestión de Riesgo, de acuerdo al documento PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO\_VERSION01.PDF / 0 - 04/06/2019 11:48:34 agregado por el recurrente, se encuentra aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia del Instituto Nacional de Medicamentos mediante el expediente

nro. 2019-21412889 APN DGA ANMAT .

Que la Dirección General de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º: Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial GALAFOLD y nombre/s genérico/s MIGALASTAT , la que será importada a la República Argentina, de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el certificado de inscripción, según lo solicitado por la firma CATALYSIS ARGENTINA S.A , representante del laboratorio PINT PHARMA INTERNATIONAL S.A .

ARTICULO 2º: Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s, de prospecto/s y de información para el paciente que obran en los documentos denominados INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE\_VERSION02.PDF / 0 - 04/06/2019 11:48:34, PROYECTO DE PROSPECTO\_VERSION02.PDF / 0 - 04/06/2019 11:48:34, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION01.PDF - 16/11/2018 15:00:10, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION01.PDF - 16/11/2018 15:00:10 .

ARTICULO 3º: En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO N°..." , con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 4º: Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción.

ARTICULO 5º: Establécese que la firma PINT PHARMA INTERNATIONAL S.A representada por CATALYSIS ARGENTINA S.A deberá cumplir con el informe periódico del Plan de Gestión de Riesgo aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia del Instituto Nacional de Medicamentos.

ARTICULO 6º: En caso de incumplimiento de las obligaciones previstas en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto aprobado por la presente disposición, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTICULO 7º: La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º será por cinco (5) años , a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 8º: Regístrese. Inscribese el nuevo producto en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los rótulos y prospectos

aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente.  
Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°: 1-0047-2001-000384-18-9

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto  
Date: 2019.07.19 16:27:30 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Carlos Alberto Chiale  
Administrador  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,  
serialNumber=CUIT\_30715117564  
Date: 2019.07.19 16:27:37 -0300

**GALAFOLD®**  
**Migalastat 123 mg**  
**Cápsulas duras**



**PROYECTO DE INFORMACION PARA EL PACIENTE**

**GALAFOLD ®**  
**MIGALASTAT 123 MG**  
**Cápsulas duras**

**Venta Bajo Receta**

**Hecho en Reino Unido**

Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos signos que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Contenido del prospecto

1. Qué es Galafold® y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Galafold®
3. Cómo tomar Galafold®
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Galafold®
6. Contenido del envase e información adicional

**1. Qué es Galafold® y para qué se utiliza**

Galafold® contiene el principio activo migalastat. Este medicamento se utiliza para el tratamiento a largo plazo de la enfermedad de Fabry en adultos y adolescentes de 16 años de edad y mayores portadores de determinadas mutaciones genéticas (cambios en el material genético).

No debe utilizarse con las terapias de reemplazo enzimático en uso simultáneo

La enfermedad de Fabry se debe a un déficit de una enzima denominada alfa-galactosidasa A ( $\alpha$ -Gal A). En función del tipo de mutación (cambio en el material genético) del gen que produce la  $\alpha$ -



Gal A, la enzima puede no funcionar correctamente o estar totalmente ausente. Este déficit de la enzima provoca acumulaciones anómalas de una sustancia grasa conocida como globotriaosilceramida (GL-3) en riñones, corazón y otros órganos, causando los síntomas de la enfermedad de Fabry.

Este medicamento actúa estabilizando la enzima que el cuerpo produce naturalmente, de modo que pueda funcionar mejor para reducir la cantidad de GL-3 acumulada en células y tejidos.

## **2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Galafold®**

No tome Galafold®:

- Si es alérgico a migalastat o a alguno de los demás componentes de este medicamento.

### **Advertencias y precauciones**

#### **Advertencias y precauciones**

Informe a su médico antes de tomar Galafold® si está utilizando terapia de sustitución enzimática. No debe tomar Galafold® si también está utilizando terapia de sustitución enzimática.

Mientras esté tomando Galafold®, su médico debe valorar su estado y si su medicamento está funcionando cada 6 meses. Si su estado empeora, su médico debe realizarle pruebas adicionales o interrumpir el tratamiento con Galafold®.

### **Niños y adolescentes**

Este medicamento no ha sido estudiado en niños menores de 16 años. Por consiguiente, no se ha establecido la seguridad y la eficacia en esta franja de edad.

### **Otros medicamentos y Galafold®**

Informe a su médico, si está tomando, ha tomado recientemente o podría tomar cualquier otro medicamento, dado que algunos medicamentos podrían aumentar o reducir la cantidad de Galafold® en el cuerpo.

### **Embarazo, lactancia y fertilidad Embarazo**

Existen datos muy limitados respecto a la utilización de este medicamento en mujeres embarazadas. Si está embarazada, piensa que pudiera estarlo o tiene previsto quedarse embarazada, no tome este medicamento hasta que haya consultado a su médico. Mientras esté tomando Galafold® debe utilizar un método anticonceptivo.

#### *Lactancia*

No tome este medicamento si está dando el pecho a su hijo hasta que haya consultado con su médico. No se sabe si este medicamento se excreta en la leche materna. Su médico decidirá si debe interrumpir la lactancia o suspender el tratamiento temporalmente.

#### *Fertilidad en varones*

No se sabe si este medicamento afecta a la fertilidad masculina. No se han estudiado los efectos de Galafold sobre la fertilidad en el ser humano.

#### *Fertilidad en mujeres*

No se sabe si este medicamento afecta a la fertilidad femenina.

Si tiene previsto quedarse embarazada, consulte con su médico.

### **Conducción y uso de máquinas**

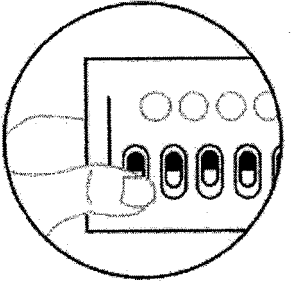
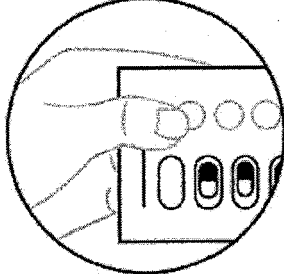
No se espera que este medicamento afecte a su capacidad para conducir y utilizar máquinas.

### **3. Cómo tomar Galafold®**

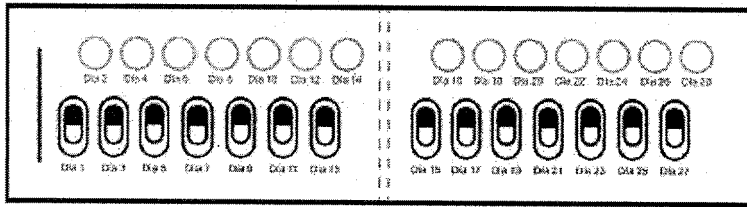
Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte a su médico la dosis recomendada es una cápsula cada dos días a la misma hora del día. No tome Galafold durante dos días consecutivos.

No coma ningún alimento como mínimo 2 horas antes y 2 horas después de tomar el medicamento. Este ayuno mínimo de 4 horas alrededor de la toma del medicamento es necesario para permitir que se absorba el medicamento por completo. Durante este periodo, se pueden consumir líquidos claros, incluidas las bebidas con gas.

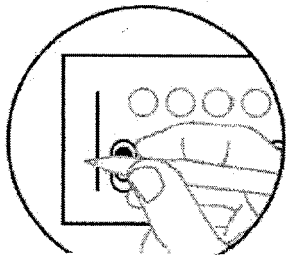
Tragar las cápsulas enteras. No partir, triturar ni masticar las cápsulas.

	<p>A continuación, extraiga la cápsula situada más a la izquierda señalada como Día 1.</p>
	<p>Al día siguiente, perfore el círculo blanco señalado como Día 2. Esto le ayudará a recordar qué día no tomó el medicamento. Solo debe tomar Galafold una vez cada dos días.</p>

**GALAFOLD®**  
**Migalastat 123 mg**  
**Cápsulas duras**

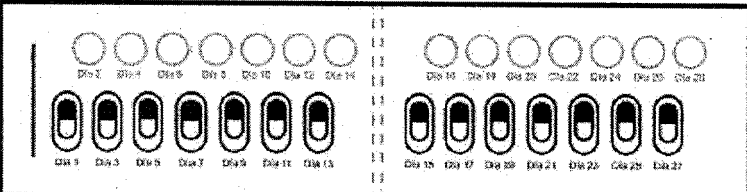
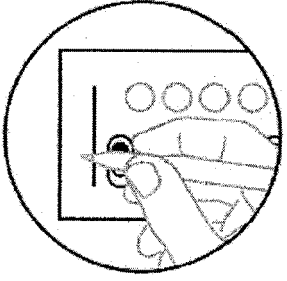
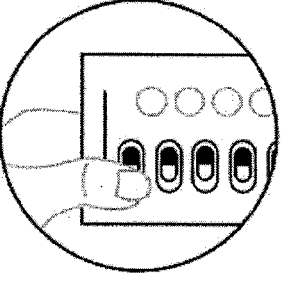
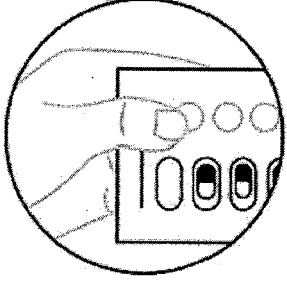


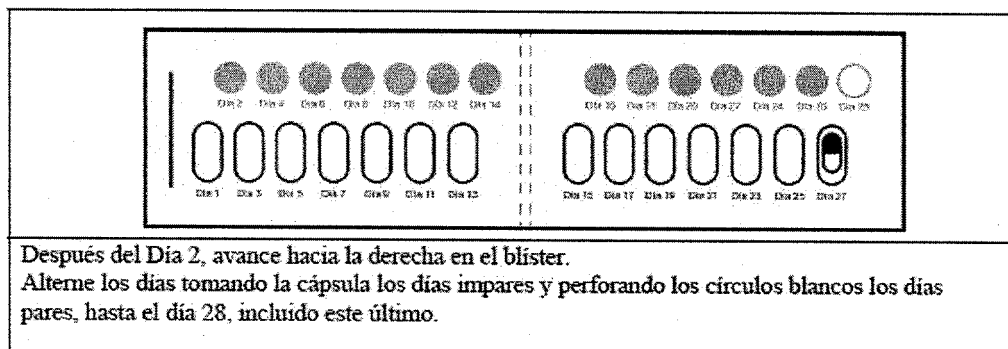
Un blíster de Galafold = 14 cápsulas duras = 28 días de tratamiento



El primer día que comience con este medicamento, marque la fecha en el blíster.



	
<p>Un blister de Galafold = 14 cápsulas duras = 28 días de tratamiento</p>	
	<p>El primer día que comience con este medicamento, marque la fecha en el blister.</p>
	<p>A continuación, extraiga la cápsula situada más a la izquierda señalada como Día 1.</p>
	<p>Al día siguiente, perfore el círculo blanco señalado como Día 2. Esto le ayudará a recordar qué día no tomó el medicamento. Solo debe tomar Galafold una vez cada dos días.</p>



### **Si toma más Galafold® del que debe**

Si toma más cápsulas de las que debe, deje de tomar el medicamento y consulte con su médico. Es posible que experimente dolor de cabeza y vértigos.

### **Si olvidó tomar Galafold®**

Si olvidó tomar la cápsula a la hora habitual y se acordó posteriormente se puede tomar la cápsula solamente si está dentro del intervalo de las 12 horas siguientes a la hora habitual a la que se toma la dosis. Si han transcurrido más de 12 horas, deberá volver a tomar Galafold el día correspondiente a la siguiente dosis y a la hora habitual, de acuerdo con la pauta posológica de días alternos. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

### **Si interrumpe el tratamiento con Galafold®**

No debe interrumpir el tratamiento sin hablar antes con su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

## **4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

**Muy frecuentes:** pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas

- Dolor de cabeza

**Frecuentes:** pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas

- Palpitaciones (sensación de latidos fuertes)
- Sensación anormal de movimiento (vértigo)
- Diarrea
- Náuseas
- Dolor de estómago
- Estreñimiento
- Sequedad de boca

- Necesidad repentina de defecar (de ir al baño)
- Indigestión (dispepsia)
- Cansancio
- Niveles altos de creatinfosfoquinasa en sangre
- Aumento de peso
- Espasmos musculares
- Dolores musculares (mialgia)
- Rigidez de cuello dolorosa (tortícolis)
- Hormigueo en las extremidades (parestesia)
- Mareos
- Reducción del sentido del tacto (hipoestesia)
- Depresión
- Proteína en la orina (proteinuria)
- Falta de aliento (disnea)
- Sangrado nasal (epistaxis)
- Exantema
- Picor persistente (prurito)
- Dolor

#### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

#### **Notificación de sospechas de reacciones adversas:**

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT Responde 0800-333-1234”

#### **5. Conservación de Galafold®**

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y el blíster. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

#### **6. Contenido del envase e información adicional**

##### **Composición de Galafold®**

- El principio activo es migalastat. Cada cápsula contiene clorhidrato de migalastat equivalente a 123 mg de migalastat
- Los demás componentes son: Contenido de la cápsula: almidón de maíz pregelificado y estearato de magnesio Cubierta de la cápsula: gelatina, dióxido de titanio e indigotina Tinta de impresión: goma laca, óxido de hierro negro e hidróxido de potasio.

##### **Aspecto de Galafold® y contenido del envase**

Cápsulas duras azules y blancas opacas marcadas con «A1001» en tinta negra, que contienen un polvo de blanco a marrón claro.

### **PRODUCTO BAJO PLAN DE GESTION DE RIESGO**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Desarrollo Social (ANMAT).

Certificado N° : XX.XXX

Titular del certificado: PINT-PHARMA International S.A (Bajo licencia de Amicus Therapeutics UK Ltd.)

Elaborado por ALMAC PHARMA SERVICES LTD, Seagoe Industrial Estate, Portdown, County Armagh, BT63 SUA Craigon, Reino Unido

Importado y distribuido por: Catalysis Argentina S.A. – Santa Rosa 3803/07, Florida, Vicente López, Pcia. Bs. As., Argentina. Teléfono: **0-800-777-0021**. Mail: [consultas@catalysisargentina.com.ar](mailto:consultas@catalysisargentina.com.ar)  
Director Técnico: Verónica Padin – Farmacéutica M.N 14.702



**QUIROGA** Veronica Lujan



**JARÉS FURNO** Emilio Luis

CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

**GALAFOLD®**  
**Migalastat 123 mg**  
**Cápsulas duras**



**PROYECTO DE PROSPECTO**

**GALAFOLD®**  
**MIGALASTAT 123 MG**  
**Cápsulas duras**

**Venta Bajo Receta**

**Hecho en Reino Unido**

**COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada cápsula contiene clorhidrato de migalastat 150 mg (equivalente a 123 mg de migalastat). Excipientes: Almidón pregelatinizado 45 mg, Estearato de magnesio 1 mg. Componentes de la cápsula cuerpo: gelatina 35.5 mg, dióxido de titanio 1.1 mg. Tapa de la cápsula: gelatina 24.1 mg; dióxido de titanio 0.2 mg; indigotina – FD&C Blue2 0.1 mg

**FORMA FARMACÉUTICA**

Cápsula dura. Cápsula dura de tamaño 2 (6,4 x 18,0 mm) con extremo azul opaco y cuerpo blanco opaco con la impresión «A1001» en negro que contiene un polvo de blanco a marrón claro.

**INDICACIONES TERAPÉUTICAS**

Galafold está indicado para el tratamiento a largo plazo de adultos y adolescentes de 16 años de edad y mayores con un diagnóstico confirmado de enfermedad de Fabry (deficiencia de  $\alpha$ -galactosidasa A) y portadores de mutaciones susceptibles de responder al tratamiento.

No debe utilizarse con las terapias de reemplazo enzimático en uso simultáneo

**POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

El tratamiento con Galafold debe ser iniciado y supervisado por médicos especialistas con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad de Fabry. Galafold no está indicado para un uso simultáneo con la terapia de sustitución enzimática.

**Posología**

La posología recomendada en adultos y adolescentes de 16 años de edad y mayores es de 123 mg de migalastat (1 cápsula) en días alternos a la misma hora del día.

**Dosis olvidadas**

Galafold no se debe tomar durante 2 días consecutivos. Si se olvida una dosis durante todo un día, el paciente debe tomar la dosis olvidada de Galafold solamente en el plazo de 12 horas siguientes a la hora habitual a la que se toma la dosis. Si han transcurrido más de 12 horas, el paciente debe volver a tomar Galafold el día correspondiente a la siguiente dosis y a la hora habitual, de acuerdo con la pauta posológica de días alternos.

### **Población pediátrica**

No se ha establecido todavía la seguridad y la eficacia de Galafold en niños de 0 a 15 años. No se dispone de datos.

### **Poblaciones especiales**

**Población de edad avanzada** No se requiere un ajuste de dosis en función de la edad.

### **Insuficiencia renal**

Galafold no está recomendado en pacientes con la enfermedad de Fabry portadores de una tasa de filtración glomerular (TFG) estimada inferior a 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

### **Insuficiencia hepática**

No se requiere un ajuste de dosis de Galafold en pacientes con insuficiencia hepática

### **Forma de administración**

Para vía oral. La exposición a Galafold se reduce en un 40% aproximadamente cuando se ingiere con alimentos y, por consiguiente, no se deben consumir alimentos al menos 2 horas antes y 2 horas después de tomar Galafold para permitir un ayuno mínimo de 4 horas. Durante este periodo, se pueden consumir líquidos claros, incluidas las bebidas con gas. Galafold se debe tomar en días alternos a la misma hora del día para que el paciente obtenga los mayores beneficios.

Las cápsulas deben tragarse enteras. Las cápsulas no se deben partir, triturar ni masticar.

### **Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

### **Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Se recomienda supervisar periódicamente la función renal, los parámetros ecocardiográficos y los marcadores bioquímicos (cada 6 meses) en pacientes que han iniciado un tratamiento con Galafold o han cambiado a este último. En caso de deterioro clínico significativo, debe plantearse una evaluación clínica posterior o la interrupción del tratamiento con Galafold.

Galafold no está indicado en pacientes con mutaciones no susceptibles de responder al tratamiento.

No se ha observado ninguna reducción de la proteinuria en pacientes tratados con Galafold.

Galafold no está recomendado en pacientes con insuficiencia renal grave, con una TFG estimada inferior a 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>

Datos limitados sugieren que la administración conjunta de una dosis única de Galafold y de la terapia de sustitución enzimática estándar por perfusión resulta en una exposición a la agalsidasa de 1 a 5 veces mayor como máximo. Este estudio también demostró que la agalsidasa carece de efecto en

la farmacocinética de migalastat. Galafold no está indicado para un uso concomitante con la terapia de sustitución enzimática.

### **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

De acuerdo con datos in vitro, migalastat no es un inductor de CYP1A2, 2B6 o 3A4. Asimismo, migalastat no es un inhibidor ni un sustrato de CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 o 3A4/5. Migalastat no es un sustrato de MDR1 o BCRP, ni tampoco un inhibidor de transportadores de eflujos en humanos BCRP, MDR1 o BSEP. Asimismo, migalastat no es un sustrato de MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3 u OCT2, ni tampoco es un inhibidor de OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1 o de transportadores de absorción en humanos MATE2-K.

### **Fertilidad, embarazo y lactancia**

Mujeres en edad fértil/anticoncepción en hombres y mujeres No se recomienda utilizar Galafold en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

#### **Embarazo**

Existen datos limitados sobre el uso de Galafold en mujeres embarazadas. En conejos, se observó una toxicidad del desarrollo solamente en dosis tóxicas para la madre. No se recomienda utilizar Galafold durante el embarazo.

#### **Lactancia**

Se desconoce si Galafold se secreta en la leche materna. No obstante, en ratas lactantes se ha demostrado la presencia de migalastat en la leche. Por consiguiente, no puede excluirse un riesgo de exposición a migalastat en lactantes. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con Galafold tras valorar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

#### **Fertilidad**

No se han estudiado los efectos de Galafold sobre la fertilidad en el ser humano. Se observaron efectos temporales y totalmente reversibles de infertilidad en ratas con migalastat en todas las dosis evaluadas. La reversibilidad completa se obtuvo 4 semanas después de la interrupción del tratamiento. Se observaron similares hallazgos preclínicos como consecuencia de un tratamiento con otros iminoazúcares. Migalastat no afectó a la fertilidad en ratas hembra.

### **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de Galafold sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

## **REACCIONES ADVERSAS**

### **Resumen del perfil de seguridad**

Las frecuencias se definen como sigue: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a), poco frecuentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1000$ ), muy raras ( $< 1/10000$ ) y frecuencia no

conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden de frecuencia decreciente dentro del sistema de clasificación de órganos.

**Tabla 1: Reacciones adversas con Galafold en ensayos clínicos**

Sistema de Clasificación de Órganos	Muy frecuentes	Frecuentes
<b>Trastornos psiquiátricos</b>		<b>Depresión</b>
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Parestesia Mareos Hipoestesia
Trastornos del oído y del laberinto		Vértigo
Trastornos cardíacos		Palpitaciones
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea Epistaxis
Trastornos gastrointestinales		Diarrea Náuseas Dolor abdominal Estreñimiento Sequedad de boca Necesidad urgente de defecar Dispepsia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Exantema Prurito
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Espasmos musculares Mialgia Tortícolis Dolor en las extremidades
Trastornos renales y urinarios		Proteinuria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Fatiga Dolor
Exploraciones complementarias		Aumento de la creatinfosfoquinasa en sangre Peso aumentado

**Notificación de sospechas de reacciones adversas:**

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT Responde 0800-333-1234"

**SOBREDOSIS**



En caso de sobredosis, se recomienda asistencia médica general. Las cefaleas y los mareos fueron las reacciones adversas más comunes notificadas con dosis de Galafold de hasta 1250 mg y 2000 mg, respectivamente.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (01) 4962-6666/2247.

Hospital A. Posadas: (01) 4654-6648/658-7777

## **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Otros productos para el aparato digestivo y metabolismo; Código ATC: A16AX14

La enfermedad de Fabry es un trastorno por almacenamiento lisosómico progresivo ligado al cromosoma X, que afecta a hombres y mujeres. Las mutaciones que causa la enfermedad de Fabry en el gen GLA resultan en una deficiencia de la enzima lisosómica, la  $\alpha$ -galactosidasa A

( $\alpha$ -Gal A), que es necesaria para el metabolismo del sustrato glicoesfingolípido (por ejemplo, GL-3, lyso-Gb<sup>3</sup>). Por consiguiente, una actividad reducida de la  $\alpha$ -Gal A produce la acumulación progresiva de sustrato en órganos y tejidos vulnerables, lo que deriva en la morbilidad y la mortalidad asociadas con la enfermedad de Fabry.

### **Mecanismo de acción**

Algunas mutaciones del gen GLA pueden resultar en la producción de formas mutantes o mal plegadas de la  $\alpha$ -Gal A. Migalastat es una chaperona farmacológica diseñada para unirse de forma selectiva y reversible con alta afinidad a los sitios activos de algunas formas mutantes de la  $\alpha$ -Gal A, cuyos genotipos se denominan mutaciones susceptibles de responder al tratamiento. La unión de migalastat estabiliza estas formas mutantes de  $\alpha$ -Gal A en el retículo endoplásmico y facilita su adecuada circulación hacia los lisosomas. Una vez en los lisosomas, la disociación de migalastat restablece la actividad de la  $\alpha$ -Gal A, lo que conduce al catabolismo de la GL-3 y los sustratos relacionados.

Las mutaciones de GLA susceptibles y no susceptibles al tratamiento con Galafold figuran en las tablas 2 y 3 respectivamente a continuación. Las mutaciones de GLA también son accesibles por profesionales de la salud en <http://www.galafoldamenabilitytable.com.ar>

Los cambios en los nucleótidos enumerados, representan posibles cambios en la secuencia del ADN que dan lugar a mutación del aminoácido. La mutación del aminoácido (cambio en la secuencia de la proteína) es especialmente relevante cuando determina susceptibilidad. Si hay una doble mutación presente en el mismo cromosoma (varones y mujeres), dicho paciente es susceptible si la doble mutación está presente en una entrada de la tabla 2 (por ejemplo, D55V/Q57L). Si hay una doble mutación presente en diferentes cromosomas (solo en mujeres), dicho paciente es susceptible si una de las mutaciones individuales está presente en la tabla 2.

Tabla 2: Tabla de susceptibilidad a Galafold (migalastat)

Nucleótido modificado	Nucleótido modificado	Secuencia proteica modificada
c.7C>G	c.C7G	L3V
c.8T>C	c.T8C	L3P
c.[11G>T; 620A>C]	c.G11T/A620C	R4M/Y207S
c.37G>A	c.G37A	A13T
c.37G>C	c.G37C	A13P
c.43G>A	c.G43A	A15T
c.44C>G	c.C44G	A15G
c.53T>G	c.T53G	F18C
c.58G>C	c.G58C	A20P
c.59C>A	c.C59A	A20D
c.65T>G	c.T65G	V22G
c.70T>C o c.70T>A	c.T70C o c.T70A	W24R
c.70T>G	c.T70G	W24G
c.72G>C o c.72G>T	c.G72C o c.G72T	W24C
c.95T>C	c.T95C	L32P
c.97G>T	c.G97T	D33Y
c.98A>G	c.A98G	D33G
c.100A>C	c.A100C	N34H
c.100A>G	c.A100G	N34D
c.101A>C	c.A101C	N34T
c.101A>G	c.A101G	N34S
c.102T>G o c.102T>A	c.T102G o c.T102A	N34K
c.103G>C o c.103G>A	c.G103C o c.G103A	G35R
c.104G>A	c.G104A	G35E
c.104G>T	c.G104T	G35V
c.107T>C	c.T107C	L36S

**Tabla 2: Tabla de susceptibilidad a Galafold (migalastat)**

Nucleótido modificado	Nucleótido modificado	Secuencia proteica modificada
c.107T>G	c.T107G	L36W
c.108G>C o c.108G>T	c.G108C o c.G108T	L36F
c.109G>A	c.G109A	A37T
c.110C>T	c.C110T	A37V
c.122C>T	c.C122T	T41I
c.124A>C o c.124A>T	c.A124C o 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 o c.126G>C o c.126G>T	c.G126A o c.G126C o c.G126T	M42I
c.137A>C	c.A137C	H46P
c.142G>C	c.G142C	E48Q
c.152T>A	c.T152A	M51K
c.153G>A o c.153G>T o c.153G>C	c.G153A o c.G153T o c.G153C	M51I
c.[157A>C; 158A>T]	c.A157C/A158T	N53L
c.157A>G	c.A157G	N53D
c.159C>G o c.159C>A	c.C159G o c.C159A	N53K
c.160C>T	c.C160T	L54F
c.161T>C	c.T161C	L54P
c.164A>G	c.A164G	D55G
c.164A>T	c.A164T	D55V
c.[164A>T; 170A>T]	c.A164T/A170T	D55V/Q57L
c.167G>A	c.G167A	C56Y
c.167G>T	c.G167T	C56F
c.170A>G	c.A170G	Q57R
c.170A>T	c.A170T	Q57L
c.175G>A	c.G175A	E59K
c.178C>A	c.C178A	P60T
c.178C>T	c.C178T	P60S
c.179C>T	c.C179T	P60L
c.184 185insTAG	c.184 185insTAG	S62delinsLA
c.196G>A	c.G196A	E66K
c.197A>G	c.A197G	E66G
c.207C>A o c.207C>G	c.C207A o c.C207G	F69L
c.214A>G	c.A214G	M72V
c.216G>A o c.216G>T o c.216G>C	c.G216A o c.G216T o c.G216C	M72I
c.218C>T	c.C218T	A73V
c.227T>C	c.T227C	M76T
c.239G>A	c.G239A	G80D
c.239G>T	c.G239T	G80V
c.247G>A	c.G247A	D83N
c.253G>A	c.G253A	G85S
c.[253G>A; 254G>A]	c.G253A/G254A	G85N
c.[253G>A; 254G>T; 255T>G]	c.G253A/G254T/T255G	G85M
c.254G>A	c.G254A	G85D

**Tabla 2: Tabla de susceptibilidad a Galafold (migalastat)**

Nucleótido modificado	Nucleótido modificado	Secuencia proteica modificada
c.261G>C o c.261G>T	c.G261C o c.G261T	E87D
c.265C>T	c.C265T	L89F
c.272T>C	c.T272C	I91T
c.286A>G	c.A286G	M96V
c.288G>A o c.288G>T o c.288G>C	c.G288A o c.G288T o c.G288C	M96I
c.289G>C	c.G289C	A97P
c.290C>T	c.C290T	A97V
c.305C>T	c.C305T	S102L
c.311G>T	c.G311T	G104V
c.316C>T	c.C316T	L106F
c.320A>G	c.A320G	Q107R
c.322G>A	c.G322A	A108T
c.326A>G	c.A326G	D109G
c.334C>G	c.C334G	R112G
c.335G>A	c.G335A	R112H
c.335G>T	c.G335T	R112L
c.337T>A	c.T337A	F113I
c.337T>C o c.339T>A o c.339T>G	c.T337C o c.T339A o c.T339G	F113L
c.352C>T	c.C352T	R118C
c.361G>A	c.G361A	A121T
c.368A>G	c.A368G	Y123C
c.373C>T	c.C373T	H125Y
c.374A>T	c.A374T	H125L
c.376A>G	c.A376G	S126G
c.383G>A	c.G383A	G128E
c.399T>G	c.T399G	I133M
c.404C>T	c.C404T	A135V
c.408T>A o c.408T>G	c.T408A o c.T408G	D136E
c.416A>G	c.A416G	N139S
c.419A>C	c.A419C	K140T
c.427G>A	c.G427A	A143T
c.431G>A	c.G431A	G144D
c.431G>T	c.G431T	G144V
c.434T>C	c.T434C	F145S
c.436C>T	c.C436T	P146S
c.437C>G	c.C437G	P146R
c.454T>C	c.T454C	Y152H
c.454T>G	c.T454G	Y152D
c.455A>G	c.A455G	Y152C
c.465T>A o c.465T>G	c.T465A o c.T465G	D155E
c.466G>A	c.G466A	A156T
c.466G>T	c.G466T	A156S
c.467C>T	c.C467T	A156V
c.471G>C o c.471G>T	c.G471C o c.G471T	Q157H
c.484T>G	c.T484G	W162G
c.493G>C	c.G493C	D165H
c.494A>G	c.A494G	D165G
c.496_497delinsTC	c.496_497delinsTC	L166S

**Tabla 2: Tabla de susceptibilidad a Galafold (migalastat)**

Nucleótido modificado	Nucleótido modificado	Secuencia proteica modificada
c.496C>G	c.C496G	L166V
c.[496C>G; 497T>G]	c.C496G/T497G	L166G
c.499C>G	c.C499G	L167V
c.506T>C	c.T506C	F169S
c.511G>A	c.G511A	G171S
c.520T>C	c.T520C	C174R
c.520T>G	c.T520G	C174G
c.525C>G o c.525C>A	c.C525G o c.C525A	D175E
c.539T>G	c.T539G	L180W
c.540G>C o c.540G>T	c.G540C o c.G540T	L180F
c.548G>A	c.G548A	G183D
c.548G>C	c.G548C	G183A
c.550T>A	c.T550A	Y184N
c.551A>G	c.A551G	Y184C
c.553A>G	c.A553G	K185E
c.559 564dup	c.559 564dup	p.M187 S188dup
c.559A>G	c.A559G	M187V
c.560T>C	c.T560C	M187T
c.561G>T o c.561G>A o c.561G>C	c.G561T o c.G561A o c.G561C	M187I
c.567G>C o c.567G>T	c.G567C o c.G567T	L189F
c.572T>A	c.T572A	L191Q
c.581C>T	c.C581T	T194I
c.584G>T	c.G584T	G195V
c.586A>G	c.A586G	R196G
c.593T>C	c.T593C	I198T
c.595G>A	c.G595A	V199M
c.596T>C	c.T596C	V199A
c.596T>G	c.T596G	V199G
c.599A>G	c.A599G	Y200C
c.602C>A	c.C602A	S201Y
c.602C>T	c.C602T	S201F
c.608A>T	c.A608T	E203V
c.609G>C o c.609G>T	c.G609C o c.G609T	E203D
c.611G>T	c.G611T	W204L
c.613C>A	c.C613A	P205T
c.613C>T	c.C613T	P205S
c.614C>T	c.C614T	P205L
c.619T>C	c.T619C	Y207H
c.620A>C	c.A620C	Y207S
c.623T>G	c.T623G	M208R
c.628C>T	c.C628T	P210S
c.629C>T	c.C629T	P210L
c.638A>G	c.A638G	K213R
c.638A>T	c.A638T	K213M
c.640C>T	c.C640T	P214S
c.641C>T	c.C641T	P214L
c.643A>G	c.A643G	N215D
c.644A>G	c.A644G	N215S
c.[644A>G; 937G>T]	c.A644G/G937T	N215S/D313Y

Tabla 2: Tabla de susceptibilidad a Galafold (migalastat)

Nucleótido modificado	Nucleótido modificado	Secuencia proteica modificada
c.644A>T	c.A644T	N215I
c.646T>G	c.T646G	Y216D
c.647A>G	c.A647G	Y216C
c.655A>C	c.A655C	I219L
c.656T>A	c.T656A	I219N
c.656T>C	c.T656C	I219T
c.659G>A	c.G659A	R220Q
c.659G>C	c.G659C	R220P
c.662A>C	c.A662C	Q221P
c.671A>C	c.A671C	N224T
c.671A>G	c.A671G	N224S
c.673C>G	c.C673G	H225D
c.682A>G	c.A682G	N228D
c.683A>G	c.A683G	N228S
c.687T>A o c.687T>G	c.T687A o c.T687G	F229L
c.695T>C	c.T695C	I232T
c.712A>G	c.A712G	S238G
c.713G>A	c.G713A	S238N
c.716T>C	c.T716C	I239T
c.717A>G	c.A717G	I239M
c.720G>C o c.720G>T	c.G720C o c.G720T	K240N
c.724A>G	c.A724G	I242V
c.724A>T	c.A724T	I242F
c.725T>A	c.T725A	I242N
c.725T>C	c.T725C	I242T
c.728T>G	c.T728G	L243W
c.729G>C o c.729G>T	c.G729C o c.G729T	L243F
c.730G>A	c.G730A	D244N
c.730G>C	c.G730C	D244H
c.733T>G	c.T733G	W245G
c.740C>G	c.C740G	S247C
c.747C>G o c.747C>A	c.C747G o c.C747A	N249K
c.749A>C	c.A749C	Q250P
c.749A>G	c.A749G	Q250R
c.750G>C	c.G750C	Q250H
c.758T>C	c.T758C	I253T
c.758T>G	c.T758G	I253S
c.760-762delGTT o c.761-763del	c.760_762delGTT o c.761_763del	p.V254del
c.769G>C	c.G769C	A257P
c.770C>G	c.C770G	A257G
c.770C>T	c.C770T	A257V
c.772G>C o c.772G>A	c.G772C o c.G772A	G258R
c.773G>T	c.G773T	G258V
c.776C>A	c.C776A	P259Q
c.776C>G	c.C776G	P259R
c.776C>T	c.C776T	P259L
c.779G>A	c.G779A	G260E
c.779G>C	c.G779C	G260A
c.781G>A	c.G781A	G261S
c.781G>C	c.G781C	G261R

**Tabla 2: Tabla de susceptibilidad a Galafold (migalastat)**

Nucleótido modificado	Nucleótido modificado	Secuencia proteica modificada
c.781G>T	c.G781T	G261C
c.788A>G	c.A788G	N263S
c.790G>T	c.G790T	D264Y
c.794C>T	c.C794T	P265L
c.800T>C	c.T800C	M267T
c.805G>A	c.G805A	V269M
c.806T>C	c.T806C	V269A
c.809T>C	c.T809C	I270T
c.810T>G	c.T810G	I270M
c.811G>A	c.G811A	G271S
c.[811G>A; 937G>T]	c.G811A/G937T	G271S/D313Y
c.812G>A	c.G812A	G271D
c.823C>G	c.C823G	L275V
c.827G>A	c.G827A	S276N
c.829T>G	c.T829G	W277G
c.831G>T o c.831G>C	c.G831T o c.G831C	W277C
c.832A>T	c.A832T	N278Y
c.835C>G	c.C835G	Q279E
c.838C>A	c.C838A	Q280K
c.840A>T o c.840A>C	c.A840T o c.A840C	Q280H
c.844A>G	c.A844G	T282A
c.845C>T	c.C845T	T282I
c.850A>G	c.A850G	M284V
c.851T>C	c.T851C	M284T
c.860G>T	c.G860T	W287L
c.862G>C	c.G862C	A288P
c.866T>G	c.T866G	I289S
c.868A>C o c.868A>T	c.A868C o c.A868T	M290L
c.869T>C	c.T869C	M290T
c.870G>A o c.870G>C o c.870G>T	c.G870A o c.G870C o c.G870T	M290I
c.871G>A	c.G871A	A291T
c.877C>A	c.C877A	P293T
c.881T>C	c.T881C	L294S
c.884T>G	c.T884G	F295C
c.886A>G	c.A886G	M296V
c.886A>T o c.886A>C	c.A886T o c.A886C	M296L
c.887T>C	c.T887C	M296T
c.888G>A o c.888G>T o c.888G>C	c.G888A o c.G888T o c.G888C	M296I
c.893A>G	c.A893G	N298S
c.897C>G o c.897C>A	c.C897G o c.C897A	D299E
c.898C>T	c.C898T	L300F
c.899T>C	c.T899C	L300P
c.901C>G	c.C901G	R301G
c.902G>A	c.G902A	R301Q
c.902G>C	c.G902C	R301P
c.902G>T	c.G902T	R301L
c.907A>T	c.A907T	I303F
c.908T>A	c.T908A	I303N

**Tabla 2: Tabla de susceptibilidad a Galafold (migalastat)**

Nucleótido modificado	Nucleótido modificado	Secuencia proteica modificada
c.911G>A	c.G911A	S304N
c.911G>C	c.G911C	S304T
c.919G>A	c.G919A	A307T
c.922A>G	c.A922G	K308E
c.924A>T o c.924A>C	c.A924T o c.A924C	K308N
c.925G>C	c.G925C	A309P
c.926C>T	c.C926T	A309V
c.928C>T	c.C928T	L310F
c.931C>G	c.C931G	L311V
c.935A>G	c.A935G	Q312R
c.936G>T o c.936G>C	c.G936T o c.G936C	Q312H
c.937G>T	c.G937T	D313Y
c.[937G>T, 1232G>A]	c.G937T/G1232A	D313Y/G411D
c.938A>G	c.A938G	D313G
c.946G>A	c.G946A	V316I
c.947T>G	c.T947G	V316G
c.950T>C	c.T950C	I317T
c.955A>T	c.A955T	I319F
c.956T>C	c.T956C	I319T
c.958A>C	c.A958C	N320H
c.959A>T	c.A959T	N320I
c.962A>G	c.A962G	Q321R
c.962A>T	c.A962T	Q321L
c.963G>C o c.963G>T	c.G963C o c.G963T	Q321H
c.964G>A	c.G964A	D322N
c.964G>C	c.G964C	D322H
c.966C>A o c.966C>G	c.C966A o c.C966G	D322E
c.967C>A	c.C967A	P323T
c.968C>G	c.C968G	P323R
c.973G>A	c.G973A	G325S
c.973G>C	c.G973C	G325R
c.978G>C o c.978G>T	c.G978C o c.G978T	K326N
c.979C>G	c.C979G	Q327E
c.980A>T	c.A980T	Q327L
c.983G>C	c.G983C	G328A
c.989A>C	c.A989C	Q330P
c.989A>G	c.A989G	Q330R
c.1001G>A	c.G1001A	G334E
c.1010T>C	c.T1010C	F337S
c.1012G>A	c.G1012A	E338K
c.1013A>T	c.A1013T	E338V
c.1016T>A	c.T1016A	V339E
c.1016T>C	c.T1016C	V339A
c.1027C>A	c.C1027A	P343T
c.1028C>T	c.C1028T	P343L
c.1033T>C	c.T1033C	S345P
c.1046G>C	c.G1046C	W349S
c.1055C>G	c.C1055G	A352G
c.1055C>T	c.C1055T	A352V
c.1061T>A	c.T1061A	I354K



**Tabla 2: Tabla de susceptibilidad a Galafold (migalastat)**

Nucleótido modificado	Nucleótido modificado	Secuencia proteica modificada
c.1066C>G	c.C1066G	R356G
c.1066C>T	c.C1066T	R356W
c.1067G>A	c.G1067A	R356Q
c.1067G>C	c.G1067C	R356P
c.1072G>C	c.G1072C	E358Q
c.1073A>C	c.A1073C	E358A
c.1073A>G	c.A1073G	E358G
c.1074G>T o c.1074G>C	c.G1074T o c.G1074C	E358D
c.1076T>C	c.T1076C	I359T
c.1078G>A	c.G1078A	G360S
c.1078G>T	c.G1078T	G360C
c.1079G>A	c.G1079A	G360D
c.1082G>A	c.G1082A	G361E
c.1082G>C	c.G1082C	G361A
c.1084C>A	c.C1084A	P362T
c.1085C>T	c.C1085T	P362L
c.1087C>T	c.C1087T	R363C
c.1088G>A	c.G1088A	R363H
c.1102G>A	c.G1102A	A368T
c.1117G>A	c.G1117A	G373S
c.1124G>A	c.G1124A	G375E
c.1139C>T	c.C1139T	P380L
c.1153A>G	c.A1153G	T385A
c.1168G>A	c.G1168A	V390M
c.1171A>G	c.A1171G	K391E
c.1172A>C	c.A1172C	K391T
c.1184G>A	c.G1184A	G395E
c.1184G>C	c.G1184C	G395A
c.1192G>A	c.G1192A	E398K
c.1202_1203insGACTTC	c.1202_1203insGACTTC	p.T400 S401dup
c.1208T>C	c.T1208C	L403S
c.1222A>T	c.A1222T	N408Y
c.1225C>A	c.C1225A	P409T
c.1225C>G	c.C1225G	P409A
c.1225C>T	c.C1225T	P409S
c.1228A>G	c.A1228G	T410A
c.1229C>T	c.C1229T	T410I
c.1232G>A	c.G1232A	G411D
c.1234A>C	c.A1234C	T412P
c.1235C>A	c.C1235A	T412N
c.1253A>G	c.A1253G	E418G
c.1261A>G	c.A1261G	M421V

**Tabla 3: Tabla de no susceptibilidad a Galafold (migalastat)**

Nucleótido modificado	Nucleótido modificado	Secuencia proteica modificada
c.1A>C o c.1A>T	c.A1C o c.A1T	M1L
c.1A>G	c.A1G	M1V
c.2T>A	c.T2A	M1K
c.2T>C	c.T2C	M1T
c.2T>G	c.T2G	M1R
c.3G>A o c.3G>T o c.3G>C	c.G3A o c.G3T o c.G3C	M1I
c.19G>T	c.G19T	E7X
c.41T>C	c.T41C	L14P
c.43G>C	c.G43C	A15P
c.44C>A	c.C44A	A15E
c.46C>G	c.C46G	L16V
c.47T>A	c.T47A	L16H
c.47T>C	c.T47C	L16P
c.47T>G	c.T47G	L16R
c.53T>C	c.T53C	F18S
c.56T>A	c.T56A	L19Q
c.56T>C	c.T56C	L19P
c.59C>T	c.C59T	A20V
c.61C>T	c.C61T	L21F
c.62T>C	c.T62C	L21P
c.62T>G	c.T62G	L21R
c.71G>A o c.72G>A	c.G71A o c.G72A	W24X
c.92C>T	c.C92T	A31V
c.109G>C	c.G109C	A37P
c.118C>G	c.C118G	P40A
c.118C>T	c.C118T	P40S
c.119C>A	c.C119A	P40H
c.119C>G	c.C119G	P40R
c.119C>T	c.C119T	P40L
c.127G>A	c.G127A	G43S
c.127G>C	c.G127C	G43R
c.128G>A	c.G128A	G43D
c.128G>T	c.G128T	G43V
c.131G>A o c.132G>A	c.G131A o c.G132A	W44X
c.132G>T o c.132G>C	c.G132T o c.G132C	W44C
c.134T>C	c.T134C	L45P
c.134T>G	c.T134G	L45R
c.136C>T	c.C136T	H46Y
c.137A>G	c.A137G	H46R
c.137A>T	c.A137T	H46L
c.[138C>G; 153G>T; 167G>T]	c.C138G/G153T/G167T	H46Q/M51I/C56F
c.139T>C o c.139T>A	c.T139C o c.T139A	W47R
c.139T>G	c.T139G	W47G
c.140G>A o 141G>A	c.G140A o G141A	W47X
c.140G>T	c.G140T	W47L
c.141G>C o c.141G>T	c.G141C o c.G141T	W47C

**Tabla 3: Tabla de no susceptibilidad a Galafold (migalastat)**

Nucleótido modificado	Nucleótido modificado	Secuencia proteica modificada
c.142G>A	c.G142A	E48K
c.144G>T o c.144G>C	c.G144T o c.G144C	E48D
c.145C>A	c.C145A	R49S
c.145C>G	c.C145G	R49G
c.145C>T	c.C145T	R49C
c.146G>C	c.G146C	R49P
c.146G>T	c.G146T	R49L
c.148T>C o c.150C>G o c.150C>A	c.T148C o c.C150G o c.C150A	F50L
c.149T>G	c.T149G	F50C
c.154T>A o c.155G>C	c.T154A o c.G155C	C52S
c.154T>C	c.T154C	C52R
c.154T>G	c.T154G	C52G
c.155G>A	c.G155A	C52Y
c.155G>T	c.G155T	C52F
c.156C>A	c.C156A	C52X
c.156C>G	c.C156G	C52W
c.166T>A o c.167G>C	c.T166A o c.G167C	C56S
c.166T>G	c.T166G	C56G
c.168C>A	c.C168A	C56X
c.187T>A o c.188G>C	c.T187A o c.G188C	C63S
c.187T>C	c.T187C	C63R
c.188G>A	c.G188A	C63Y
c.194G>C (Sitio probable de splicing)	c.G194C (Sitio probable de splicing)	DESCONOCIDO (S65T)
c.194G>T (Sitio probable de splicing)	c.G194T (Sitio probable de splicing)	DESCONOCIDO (S65I)
c.196G>C	c.G196C	E66Q
c.[196G>C; 334C>T]	c.G196C/C334T	E66Q/R112C
c.[196G>C; 1061T>A]	c.G196C/T1061A	E66Q/I354K
c.202C>T	c.C202T	L68F
c.206T>C	c.T206C	F69S
c.208A>G	c.A208G	M70V
c.215T>G	c.T215G	M72R
c.218C>A	c.C218A	A73E
c.227T>G	c.T227G	M76R
c.228G>C o c.228G>A o c.228G>T	c.G228C o c.G228A o c.G228T	M76I
c.233C>G o c.233C>A	c.C233G o c.C233A	S78X
c.235G>T	c.G235T	E79X
c.241T>C o c.241T>A	c.T241C o c.T241A	W81R
c.242G>A o c.243G>A	c.G242A o c.G243A	W81X
c.242G>C	c.G242C	W81S
c.243G>T o c.243G>C	c.G243T o c.G243C	W81C
c.244A>T	c.A244T	K82X
c.254G>T	c.G254T	G85V
c.256T>C	c.T256C	Y86H
c.256T>G	c.T256G	Y86D
c.257A>G	c.A257G	Y86C
c.258T>G o c.258T>A	c.T258G o c.T258A	Y86X

Tabla 3: Tabla de no susceptibilidad a Galafold (migalastat)

Nucleótido modificado	Nucleótido modificado	Secuencia proteica modificada
c.262T>G	c.T262G	Y88D
c.266T>A	c.T266A	L89H
c.266T>C	c.T266C	L89P
c.266T>G	c.T266G	L89R
c.268T>C	c.T268C	C90R
c.269G>A	c.G269A	C90Y
c.270C>A	c.C270A	C90X
c.274G>A	c.G274A	D92N
c.274G>C	c.G274C	D92H
c.274G>T	c.G274T	D92Y
c.275A>G	c.A275G	D92G
c.275A>T	c.A275T	D92V
c.277G>A	c.G277A	D93N
c.277G>T	c.G277T	D93Y
c.278A>G	c.A278G	D93G
c.278A>T	c.A278T	D93V
c.279C>G o c.279C>A	c.C279G o c.C279A	D93E
c.280T>A o c.281G>C	c.T280A o c.G281C	C94S
c.[280T>A; 281G>C]	c.T280A/G281C	C94T
c.280T>G	c.T280G	C94G
c.281G>A	c.G281A	C94Y
c.281G>T	c.G281T	C94F
c.283T>G	c.T283G	W95G
c.284G>A o c.285G>A	c.G284A o c.G285A	W95X
c.284G>C	c.G284C	W95S
c.284G>T	c.G284T	W95L
c.285G>T o c.285G>C	c.G285T o c.G285C	W95C
c.295C>T	c.C295T	Q99X
c.299G>A	c.G299A	R100K
c.299G>C	c.G299C	R100T
c.305C>G o c.305C>A	c.C305G o c.C305A	S102X
c.307G>C	c.G307C	E103Q
c.307G>T	c.G307T	E103X
c.317T>G	c.T317G	L106R
c.319C>T	c.C319T	Q107X
c.320A>T	c.A320T	Q107L
c.331C>T	c.C331T	Q111X
c.334C>A	c.C334A	R112S
c.334C>T	c.C334T	R112C
c.338T>C	c.T338C	F113S
c.347G>T	c.G347T	G116V
c.350T>G	c.T350G	I117S
c.355C>T	c.C355T	Q119X
c.358C>G	c.C358G	L120V
c.[358C>T; 359T>C]	c.C358T/T359C	L120S
c.359T>C	c.T359C	L120P
c.[359T>C; 361G>A]	c.T359C/G361A	L120P/A121T
c.361G>C	c.G361C	A121P
c.369T>G o c.369T>A	c.T369G o c.T369A	Y123X
c.371T>A	c.T371A	V124D

**Tabla 3: Tabla de no susceptibilidad a Galafold (migalastat)**

Nucleótido modificado	Nucleótido modificado	Secuencia proteica modificada
c.374A>C	c.A374C	H125P
c.[374A>T; 383G>A]	c.A374T/G383A	H125L/G128E
c.379A>T	c.A379T	K127X
c.386T>C	c.T386C	L129P
c.388A>G	c.A388G	K130E
c.389A>G	c.A389G	K130R
c.392T>A	c.T392A	L131Q
c.392T>C	c.T392C	L131P
c.394G>A o c.394G>C	c.G394A o c.G394C	G132R
c.395G>A	c.G395A	G132E
c.395G>C	c.G395C	G132A
c.398T>A	c.T398A	I133N
c.400T>C	c.T400C	Y134H
c.400T>G	c.T400G	Y134D
c.401A>C	c.A401C	Y134S
c.402T>G o c.402T>A	c.T402G o c.T402A	Y134X
c.406G>C	c.G406C	D136H
c.406G>T	c.G406T	D136Y
c.412G>A o c.412G>C	c.G412A o c.G412C	G138R
c.413G>A	c.G413A	G138E
c.416A>C	c.A416C	N139T
c.422C>A	c.C422A	T141N
c.422C>T	c.C422T	T141I
c.424T>C	c.T424C	C142R
c.425G>A	c.G425A	C142Y
c.426C>A	c.C426A	C142X
c.426C>G	c.C426G	C142W
c.427G>C	c.G427C	A143P
c.439G>A o c.439G>C	c.G439A o c.G439C	G147R
c.440G>A	c.G440A	G147E
c.442A>C o c.444T>A o c.444T>G	c.A442C o c.T444A o c.T444G	S148R
c.443G>A	c.G443A	S148N
c.453C>G o c.453C>A	c.C453G o c.C453A	Y151X
c.456C>A o c.456C>G	c.C456A o c.C456G	Y152X
c.463G>C	c.G463C	D155H
c.467C>A	c.C467A	A156D
c.469C>T	c.C469T	Q157X
c.484T>C o c.484T>A	c.T484C o c.T484A	W162R
c.485G>A o c.486G>A	c.G485A o c.G486A	W162X
c.485G>T	c.G485T	W162L
c.486G>C o c.486G>T	c.G486C o c.G486T	W162C
c.488G>T	c.G488T	G163V
c.491T>G	c.T491G	V164G
c.493G>T	c.G493T	D165Y
c.494A>T	c.A494T	D165V
c.497T>C	c.T497C	L166P
c.500T>A	c.T500A	L167Q
c.500T>C	c.T500C	L167P
c.502A>C	c.A502C	K168Q

Tabla 3: Tabla de no susceptibilidad a Galafold (migalastat)

Nucleótido modificado	Nucleótido modificado	Secuencia proteica modificada
c.503A>G	c.A503G	K168R
c.504A>C o c.504A>T	c.A504C o c.A504T	K168N
c.508G>A	c.G508A	D170N
c.508G>C	c.G508C	D170H
c.509A>G	c.A509G	D170G
c.509A>T	c.A509T	D170V
c.511G>C	c.G511C	G171R
c.511G>T	c.G511T	G171C
c.512G>A	c.G512A	G171D
c.514T>A o c.515G>C	c.T514A o c.G515C	C172S
c.514T>C	c.T514C	C172R
c.514T>G	c.T514G	C172G
c.515G>A	c.G515A	C172Y
c.515G>T	c.G515T	C172F
c.516T>G	c.T516G	C172W
c.519C>A o c.519C>G	c.C519A o c.C519G	Y173X
c.522T>A	c.T522A	C174X
c.523G>A	c.G523A	D175N
c.530T>A	c.T530A	L177X
c.547G>A (Sitio probable de splicing)	c.G547A (Sitio probable de splicing)	DESCONOCIDO (G183S)
c.548G>T	c.G548T	G183V
c.550T>G	c.T550G	Y184D
c.552T>A o c.552T>G	c.T552A o c.T552G	Y184X
c.553A>T	c.A553T	K185X
c.557A>C	c.A557C	H186P
c.560T>G	c.T560G	M187R
c.572T>C	c.T572C	L191P
c.588A>T o c.588A>C	c.A588T o c.A588C	R196S
c.601T>C	c.T601C	S201P
c.604T>C	c.T604C	C202R
c.[604T>C; 644A>G]	c.T604C/A644G	p.C202R/N215S
c.605G>A	c.G605A	C202Y
c.606T>G	c.T606G	C202W
c.607G>A	c.G607A	E203K
c.610T>C o c.610T>A	c.T610C o c.T610A	W204R
c.611G>A o 612G>A	c.G611A o G612A	W204X
c.612G>T o c.612G>C	c.G612T o c.G612C	W204C
c.614C>G	c.C614G	P205R
c.617T>C	c.T617C	L206P
c.620A>G	c.A620G	Y207C
c.626G>A	c.G626A	W209X
c.634C>T	c.C634T	Q212X
c.639G>A (Sitio probable de splicing)	c.G639A (Sitio probable de splicing)	DESCONOCIDO
c.[644A>G; 811G>A]	c.A644G/G811A	N215S/G271S
c.[644A>G; 811G>A; 937G>T]	c.A644G/G811A/G937T	N215S/G271S/D313Y
c.648T>A o c.648T>G	c.T648A o c.T648G	Y216X
c.658C>T	c.C658T	R220X
c.661C>T	c.C661T	Q221X

**Tabla 3: Tabla de no susceptibilidad a Galafold (migalastat)**

Nucleótido modificado	Nucleótido modificado	Secuencia proteica modificada
c.666C>A o c.666C>G	c.C666A o c.C666G	Y222X
c.667T>A o c.668G>C	c.T667A o c.G668C	C223S
c.667T>C	c.T667C	C223R
c.667T>G	c.T667G	C223G
c.668G>A	c.G668A	C223Y
c.670A>G	c.A670G	N224D
c.674A>G	c.A674G	H225R
c.676T>C o c.676T>A	c.T676C o c.T676A	W226R
c.677G>A o c.678G>A	c.G677A o c.G678A	W226X
c.678G>T o c.678G>C	c.G678T o c.G678C	W226C
c.679C>T	c.C679T	R227X
c.680G>A	c.G680A	R227Q
c.680G>C	c.G680C	R227P
c.688G>A	c.G688A	A230T
c.691G>A	c.G691A	D231N
c.692A>C	c.A692C	D231A
c.692A>G	c.A692G	D231G
c.692A>T	c.A692T	D231V
c.695T>G	c.T695G	I232S
c.700G>T	c.G700T	D234Y
c.701A>T	c.A701T	D234V
c.702T>G o c.702T>A	c.T702G o c.T702A	D234E
c.704C>A	c.C704A	S235Y
c.704C>G	c.C704G	S235C
c.704C>T	c.C704T	S235F
c.706T>C o c.706T>A	c.T706C o c.T706A	W236R
c.706T>G	c.T706G	W236G
c.707G>A o c.708G>A	c.G707A o c.G708A	W236X
c.707G>T	c.G707T	W236L
c.708G>C o c.708G>T	c.G708C o c.G708T	W236C
c.712A>C o c.714T>A o c.714T>G	c.A712C o c.T714A o c.T714G	S238R
c.718A>T	c.A718T	K240X
c.734G>A o c.735G>A	c.G734A o c.G735A	W245X
c.734G>T	c.G734T	W245L
c.739T>C	c.T739C	S247P
c.748C>T	c.C748T	Q250X
c.751G>T	c.G751T	E251X
c.755G>C	c.G755C	R252T
c.770C>A	c.C770A	A257D
c.778G>C o c.778G>A	c.G778C o c.G778A	G260R
c.782G>A	c.G782A	G261D
c.782G>T	c.G782T	G261V
c.784T>A o c.784T>C	c.T784A o c.T784C	W262R
c.785G>A o c.786G>A	c.G785A o c.G786A	W262X
c.785G>T	c.G785T	W262L
c.786G>C o c.786G>T	c.G786C o c.G786T	W262C
c.789T>A o c.789T>G	c.T789A o c.T789G	N263K
c.[790G>T, 805G>A]	c.G790T/G805A	D264Y/V269M
c.791A>C	c.A791C	D264A

**Tabla 3: Tabla de no susceptibilidad a Galafold (migalastat)**

Nucleótido modificado	Nucleótido modificado	Secuencia proteica modificada
c.791A>T	c.A791T	D264V
c.793C>T	c.C793T	P265S
c.794C>G	c.C794G	P265R
c.796G>A	c.G796A	D266N
c.796G>C	c.G796C	D266H
c.796G>T	c.G796T	D266Y
c.797A>C	c.A797C	D266A
c.797A>G	c.A797G	D266G
c.797A>T	c.A797T	D266V
c.798T>A o c.798T>G	c.T798A o c.T798G	D266E
c.800T>G	c.T800G	M267R
c.801G>A (Sitio probable de splicing)	c.G801A (Sitio probable de splicing)	DESCONOCIDO (M267I)
c.803T>C	c.T803C	L268S
c.806T>A	c.T806A	V269E
c.[806T>G; 937G>T]	c.T806G/G937T	V269G/D313Y
c.808A>T	c.A808T	I270F
c.811G>T	c.G811T	G271C
c.812G>T	c.G812T	G271V
c.815A>G	c.A815G	N272S
c.815A>T	c.A815T	N272I
c.816C>A o c.816C>G	c.C816A o c.C816G	N272K
c.817T>C o c.819T>A o c.819T>G	c.T817C o c.T819A o c.T819G	F273L
c.820G>A	c.G820A	G274S
c.820G>T	c.G820T	G274C
c.821G>T	c.G821T	G274V
c.823C>T	c.C823T	L275F
c.824T>A	c.T824A	L275H
c.826A>G	c.A826G	S276G
c.826A>T	c.A826T	S276C
c.830G>A o c.831G>A	c.G830A o c.G831A	W277X
c.834T>G o c.834T>A	c.T834G o c.T834A	N278K
c.835C>A	c.C835A	Q279K
c.835C>T	c.C835T	Q279X
c.836A>G	c.A836G	Q279R
c.[836A>T; 902G>A]	c.A836T/902G>A	Q279L/R301Q
c.837G>C o c.837G>T	c.G837C o c.G837T	Q279H
c.838C>T	c.C838T	Q280X
c.845C>A	c.C845A	T282N
c.847C>T	c.C847T	Q283X
c.848A>C	c.A848C	Q283P
c.848A>G	c.A848G	Q283R
c.853G>C	c.G853C	A285P
c.854C>A	c.C854A	A285D
c.859T>C o c.859T>A	c.T859C o c.T859A	W287R
c.859T>G	c.T859G	W287G
c.860G>A o c.861G>A	c.G860A o c.G861A	W287X
c.861G>C o c.861G>T	c.G861C o c.G861T	W287C
c.863C>A	c.C863A	A288D



**Tabla 3: Tabla de no susceptibilidad a Galafold (migalastat)**

Nucleótido modificado	Nucleótido modificado	Secuencia proteica modificada
c.865A>T	c.A865T	I289F
c.871G>C	c.G871C	A291P
c.874G>A	c.G874A	A292T
c.874G>C	c.G874C	A292P
c.875C>T	c.C875T	A292V
c.877C>G	c.C877G	P293A
c.877C>T	c.C877T	P293S
c.878C>A	c.C878A	P293H
c.878C>T	c.C878T	P293L
c.881T>G o c.881T>A	c.T881G o c.T881A	L294X
c.890C>G	c.C890G	S297C
c.890C>T	c.C890T	S297F
c.892A>C	c.A892C	N298H
c.894T>G o c.894T>A	c.T894G o c.T894A	N298K
c.896A>G	c.A896G	D299G
c.899T>A	c.T899A	L300H
c.901C>T	c.C901T	R301X
c.916C>T	c.C916T	Q306X
c.929T>G	c.T929G	L310R
c.931C>T	c.C931T	L311F
c.932T>C	c.T932C	L311P
c.932T>G	c.T932G	L311R
c.934C>T	c.C934T	Q312X
c.935A>C	c.A935C	Q312P
c.947T>A	c.T947A	V316E
c.949A>T	c.A949T	I317F
c.950T>A	c.T950A	I317N
c.950T>G	c.T950G	I317S
c.958A>T	c.A958T	N320Y
c.960T>G o c.960T>A	c.T960G o c.T960A	N320K
c.961C>G	c.C961G	Q321E
c.961C>T	c.C961T	Q321X
c.963 964GG>CA	c.G963C/G964A	Q321H/D322N
c.974G>A	c.G974A	G325D
c.979C>A	c.C979A	Q327K
c.980A>G	c.A980G	Q327R
c.982G>A o c.982G>C	c.G982A o c.G982C	G328R
c.982G>T	c.G982T	G328W
c.983G>A	c.G983A	G328E
c.983G>T	c.G983T	G328V
c.988C>T	c.C988T	Q330X
c.997C>T	c.C997T	Q333X
c.998A>G	c.A998G	Q333R
c.1012G>T	c.G1012T	E338X
c.1016T>G	c.T1016G	V339G
c.1018T>C o c.1018T>A	c.T1018C o c.T1018A	W340R
c.1019G>A o c.1020G>A	c.G1019A o c.G1020A	W340X
c.1019G>C	c.G1019C	W340S
c.1021G>A	c.G1021A	E341K
c.1021G>T	c.G1021T	E341X

**Tabla 3: Tabla de no susceptibilidad a Galafold (migalastat)**

Nucleótido modificado	Nucleótido modificado	Secuencia proteica modificada
c.1022A>G	c.A1022G	E341G
c.1023A >C o c.1023A>T	c.A1023C o c.A1023T	E341D
c.1024C>G	c.C1024G	R342G
c.1024C>T	c.C1024T	R342X
c.1025G>A	c.G1025A	R342Q
c.1025G>C	c.G1025C	R342P
c.1025G>T	c.G1025T	R342L
c.1031T>C	c.T1031C	L344P
c.1034C>G o c.1034C>A	c.C1034G o c.C1034A	S345X
c.1042G>C	c.G1042C	A348P
c.1045T>C o c.1045T>A	c.T1045C o c.T1045A	W349R
c.1046G>A o c.1047G>A	c.G1046A o c.G1047A	W349X
c.1048G>C	c.G1048C	A350P
c.1054G>C	c.G1054C	A352P
c.1055C>A	c.C1055A	A352D
c.1058T>G	c.T1058G	M353R
c.1065C>A o c.1065C>G	c.C1065A o c.C1065G	N355K
c.[1067G>A; 1078G>C]	c.G1067A/G1078C	R356Q/G360R
c.1069C>T	c.C1069T	Q357X
c.1072G>A	c.G1072A	E358K
c.1081G>A o c.1081G>C	c.G1081A o c.G1081C	G361R
c.1081G>T	c.G1081T	G361X
c.1088G>C	c.G1088C	R363P
c.1095T>A o c.1095T>G	c.T1095A o c.T1095G	Y365X
c.1115T>A	c.T1115A	L372Q
c.1115T>C	c.T1115C	L372P
c.1115T>G	c.T1115G	L372R
c.1117G>C	c.G1117C	G373R
c.1118G>A	c.G1118A	G373D
c.1124G>T	c.G1124T	G375V
c.1130C>A	c.C1130A	A377D
c.1132T>C	c.T1132C	C378R
c.1133G>A	c.G1133A	C378Y
c.1133G>C	c.G1133C	C378S
c.1133G>T	c.G1133T	C378F
c.1144T>C	c.T1144C	C382R
c.1145G>A	c.G1145A	C382Y
c.1146C>G	c.C1146G	C382W
c.1147T>C o c.1149C>G o c.1149C>A	c.T1147C o c.C1149G o c.C1149A	F383L
c.1151T>A	c.T1151A	I384N
c.1153A>C	c.A1153C	T385P
c.1156C>T	c.C1156T	Q386X
c.1157A>C	c.A1157C	Q386P
c.1160T>C	c.T1160C	L387P
c.1163T>C	c.T1163C	L388P
c.1165C>G	c.C1165G	P389A
c.1166C>G	c.C1166G	P389R
c.1166C>T	c.C1166T	P389L
c.1187T>A	c.T1187A	F396Y

**Tabla 3: Tabla de no susceptibilidad a Galafold (migalastat)**

Nucleótido modificado	Nucleótido modificado	Secuencia proteica modificada
c.1192G>T	c.G1192T	E398X
c.1193A>C	c.A1193C	E398A
c.1196G>A o c.1197G>A	c.G1196A o c.G1197A	W399X
c.1196G>C	c.G1196C	W399S
c.1202C>G o c.1202C>A	c.C1202G o c.C1202A	S401X
c.1215T>A	c.T1215A	S405R
c.1217A>G	c.A1217G	H406R
c.1219A>G	c.A1219G	I407V
c.1220T>A	c.T1220A	I407K
c.1220T>G	c.T1220G	I407R
c.1228A>C	c.A1228C	T410P
c.1229C>A	c.C1229A	T410K
c.1241T>C	c.T1241C	L414S
c.1243C>T	c.C1243T	L415F
c.1244T>C	c.T1244C	L415P
c.1246C>T	c.C1246T	Q416X
c.1247 1248CT>AA	c.C1247A/T1248A	L417K
c.1247A>C	c.A1247C	Q416P
c.1250T>C	c.T1250C	L417P
c.1250T>G	c.T1250G	L417R
c.1288T>C	c.T1288C	X430Q
c.18delA	c.18delA	p.P6fs*114
c.26delA	c.26delA	p.H9Lfs*111
c.32delG	c.32delG	p.G11Afs*109
c.33delC	c.33delC	p.G11fs*109
c.34 42del	c.34 42del	p.C12 L14del
c.34 57del	c.34 57del	p.C12 L19del
c.35 47del	c.35 47del	p.C12Ffs*104
c.42 48delTGCGCTT	c.42 48delTGCGCTT	p.L14Sfs*12
c.58 72del	c.58 72del	p.A20 W24del
c.58 83del	c.58 83del	p.A20 G28delfs*2
c.85dupG	c.85dupG	p.A29Gfs*1
c.89delG	c.89delG	p.R30Kfs*89
c.123 126dupCATG	c.123 126dupCATG	p.G43Hfs*13
c.123delC	c.123delC	p.T41fs*79
c.124 125del	c.124 125del	p.M42Gfs*12
c.125 137del	c.125 137del	p.M42Tfs*74
c.134 138delTGCACinsGCTCG	c.134 138delTGCACinsGCTCG	L45R/H46S
c.147 148insCCC	c.147 148insCCC	p.49insP
c.147 148insCGC	c.147 148insCGC	p.R49ins
c.154delT	c.154delT	p.C52Afs*68
c.157 160delAACC	c.157 160delAACC	p.C52fs*67
c.162delT	c.162delT	p.L54fs*66
c.172delG	c.172delG	p.E58Kfs*61
c.181 182dupA	c.181 182dupA	p.D61Efs*5
c.184delT	c.184delT	p.S62Pfs*58
c.186delC	c.186delC	p.S62fs*58
c.210insT	c.210insT	p.E71X
c.214delA	c.214delA	p.M72Wfs*47
c.256delT	c.256delT	p.Y88Mfs*42

**Tabla 3: Tabla de no susceptibilidad a Galafold (migalastat)**

Nucleótido modificado	Nucleótido modificado	Secuencia proteica modificada
c.259 276del	c.259 276del	p.87 92del
c.267 268dupCT	c.267 268dupCT	p.C90Sfs*31
c.270delC	c.270delC	p.C90X
c.281 286delinsT	c.281 286delinsT	p.C94Ffs*26
c.290delC	c.290delC	p.A97Vfs*22
c.297 298del	c.297 298del	p.Q99fs*22
c.297 300delAAGA	c.297 300delAAGA	p.Q99fs*19
c.305delC	c.305delC	p.S102X
c.317 327del	c.317 327del	p.S102fs*16
c.323 324insCAGA	c.323 324insCAGA	p.D109Rfs*14
c.336del18	c.336del18	p.I13del6aa
c.354 368del	c.354 368del	p.Q119 Y123del
c.354 368del15	c.354 368del15	Q119 Y123del5
c.358del6	c.358del6	p.I20del2aa/L120H
c.363delT	c.363delT	p.A121fs*8
c.402delT	c.402delT	p.Y134X
c.409delG	c.409delG	p.V137Lfs*27
c.413dupG	c.413dupG	p.G138fs*2
c.421delA	c.421delA	p.T141Pfs*23
c.426dupC	c.426dupC	p.A143Rfs*13
c.428dupC	c.428dupC	p.G144Qfs*12
c.452delA	c.452delA	p.Y151Sfs*13
c.457 459del	c.457 459del	p.I53delD
c.477delT	c.477delT	p.F159Lfs*5
c.486 498del	c.486 498del	p.W162Cfs*1
c.512delG	c.512delG	p.G171Vfs*19
c.516insGAC	c.516insGAC	p.I52insD
c.520delT	c.520delT	p.C174Vfs*17
c.560delT	c.560delT	p.M187Sfs*3
c.568delG	c.568delG	p.A190Pfs*1
c.590delG	c.590delG	p.S197Tfs*42
c.606delT	c.606delT	p.C202Wfs*37
c.613 621del	c.613 621del	p.205 207del
c.614delC	c.614delC	p.P205Lfs*34
c.618 619del	c.618 619del	p.L206fs*24
c.621dupT	c.621dupT	p.M208Yfs*24
c.646delT	c.646delT	p.Y216Ifs*23
c.646dupT	c.646dupT	p.Y216Lfs*15
c.650 663dup14	c.650 663dup14	p.Q221fs*23
c.672 673ins37	c.672 673ins37	p.H225Tfs*18
c.674 732del	c.674 732del	p.H225Lfs*5
c.678delG	c.678delG	p.A230Lfs*9
c.700 702del	c.700 702del	p.D234del
c.715 717del	c.715 717del	p.delI239
c.716dupT	c.716dupT	p.I239fs*10
c.718 719del	c.718 719del	p.K240Efs*8
c.719delA	c.719delA	p.K240Rfs*29
c.719dupA	c.719dupA	p.K240fs*9
c.722delG	c.722delG	p.S241Ifs*27
c.723dupT	c.723dupT	p.I242Yfs*8

**Tabla 3: Tabla de no susceptibilidad a Galafold (migalastat)**

Nucleótido modificado	Nucleótido modificado	Secuencia proteica modificada
c.732delC	c.732delC	p.D244fs*24
c.736_739delinsCAA	c.736_739delinsCAA	p.T246Qfs*21
c.741ins9	c.741ins9	p.247ins3
c.744_745del	c.744_745del	p.F248Lfs*6
c.744delT	c.744delT	p.F248Lfs*20
c.746_747del	c.746_747del	p.N249Tfs*5
c.756delA	c.756delA	p.I253Vfs*14
c.759delT	c.759delT	p.I253Mfs*15
c.760dupG	c.760dupG	p.V254Gfs*1
c.761_762del	c.761_762del	p.V254Gfs*9
c.774_775del	c.774_775del	p.G258fx*5
c.777delA	c.777delA	p.P259fs*9
c.782dupG	c.782dupG	p.G261fs*3
c.802-2_802-3delCA	c.802-2_802-3delCA	DESCONOCIDO
c.803_806delTAGT	c.803_806delTAGT	p.L268X
c.807delG	c.807delG	p.V269fs*12
c.833_845del	c.833_845del	p.W277fs*34
c.833delA	c.833delA	p.N278Ifs*3
c.833dupA	c.833dupA	p.N278Kfs*20
c.838_849del	c.838_849del	p.Q280_283del
c.841_844delGTAA	c.841_844delGTAA	p.Q280fs*34
c.842_844del	c.842_844del	p.V281A delT282
c.848_851delAGAT	c.848_851delAGAT	Q283Rfs*33
c.858_863delinsTTGG	c.858_863delinsTTGG	p.W287fs*9
c.863delC	c.863delC	p.A288Vfs*29
c.881delT	c.881delT	p.L294Yfs*22
c.891dupT	c.891dupT	p.N298X
c.892_893insT	c.892_893insT	p.N298Ifs*1
c.893_894insG	c.893_894insG	p.N298Kfs*1
c.902dupG	c.902dupG	p.R301fs*13
c.909_918del	c.909_918del	p.I303Mfx*10
c.914delC	c.914delC	p.P305Lfs*11
c.931delC	c.931delC	p.L311Ffs*5
c.931dupC	c.931dupC	p.L311Pfs*4
c.941_961del	c.941_961del	p.D315_Q321del
c.946_954dup	c.946_954dup	p.V316_A318dup
c.946_966del	c.946_966del	p.V316_D322del
c.946delG	c.946delG	p.V316X
c.950_954dupTTGCC	c.950_954dupTTGCC	p.A318fs*31
c.972delG	c.972delG	p.G325Afs*21
c.974dupG	c.974dupG	p.G325fs*7
c.986delA	c.986delA	p.Y329Sfs*18
c.988delC	c.988delC	p.Q330Sfs*17
c.994delA	c.994delA	p.R332Dfs*15
c.994dupA	c.994dupA	p.R332Kfs*5
c.996_999del	c.996_999del	p.R332fs*14
c.997dupC	c.997dupC	p.Q333Pfs*5
c.1011_1029del	c.1011_1029del	p.F337fs*4
c.1017_1020delins24	c.1017_1020delins24	p.V339fs*7
c.1017_1027del	c.1017_1027del	p.V339fs*5

**Tabla 3: Tabla de no susceptibilidad a Galafold (migalastat)**

Nucleótido modificado	Nucleótido modificado	Secuencia proteica modificada
c.1021delG	c.1021delG	p.E341Nfs*6
c.1025delG	c.1025delG	p.R342Hfs*5
c.1028delC	c.1028delC	p.343Lfs*3
c.1029 1030delTC	c.1029 1030delTC	p.P343fs*29
c.1030 1031insT	c.1030 1031insT	p.L344fs*30
c.1033 1034del	c.1033 1034del	p.S345Rfs*28
c.1037delG	c.1037delG	p.G346Afs*1
c.1040dupT	c.1040dupT	p.L347Ffs*27
c.1041dupA	c.1041dupA	p.L347fs*27
c.1042dupG	c.1042dupG	p.A348Gfs*26
c.1043 1044insG	c.1043 1044insG	p.A348fs*26
c.1049delC	c.1049delC	p.A350Vfs*1
c.1055 1056delCT	c.1055 1056delCT	p.A352Dfs*20
c.1055 1057dup	c.1055 1057dup	p.353insT
c.1057 1058del	c.1057 1058del	p.M353Dfs*20
c.1072 1074del	c.1072 1074del	p.358delE
c.1074 1075del	c.1074 1075del	p.E358Dfs*15
c.1077delT	c.1077delT	p.I359Mfs*31
c.1081 1100del	c.1081 1100del	p.G360fs*7
c.1086 1098del	c.1086 1098del	p.P362fs*24
c.1088delG	c.1088delG	p.R363Pfs*27
c.1091 1092del	c.1091 1092del	p.S364Lfs*9
c.1093dupT	c.1093dupT	p.Y365Lfs*9
c.1095delT	c.1095delT	p.Y365X
c.1096 1100del	c.1096 1100del	p.Y365fs*7
c.1102delG	c.1102delG	p.A368Qfs*21
c.1102delGinsTTATAC	c.1102delGinsTTATAC	p.A368delinsFYfs*23
c.1114 1115insTCCC	c.1114 1115insTCCC	p.G373Pfs*1
c.1122 1125del	c.1122 1125del	p.K374fs*15
c.1123 1175del	c.1123 1175del	p.G375 R392del
c.1124 1129del	c.1124 1129del	G375 V376del
c.1129 1140dup	c.1129 1140dup	A377 P380dup
c.1139delC	c.1139delC	p.380Lfs*10
c.1145 1149del	c.1145 1149del	p.C382Yfs*14
c.1146 1148del	c.1146 1148del	p.383delF
c.1151 1152delinsAT	c.1151 1152delinsAT	p.I384N
c.1156 1157del	c.1156 1157del	p.Q386Afs*10
c.1167dupT	c.1167dupT	p.P389fs*9
c.1168insT	c.1168insT	p.V390fs*9
c.1176 1179del	c.1176 1179del	p.R392Sfs*1
c.1177 1178del	c.1177 1178del	p.K393Afs*4
c.1181 1183dup	c.1181 1183dup	L394 G395insV
c.1181 1192del	c.1181 1192del	p.L394 E398delinsQ
c.1187delT	c.1187delT	p.F396Sfs*7
c.1187dupT	c.1187dupT	p.F396fs*2
c.1188delC	c.1188delC	p.F396fs*7
c.1193 1196delAATG	c.1193 1196delAATG	p.E398Gfs*3
c.1201dupT	c.1201dupT	p.S401Ffs*49
c.1202dupC	c.1202dupC	p.R402Kfs*48
c.1208delT	c.1208delT	p.L403X

Nucleótido modificado	Nucleótido modificado	Secuencia proteica modificada
c.1208ins21	c.1208ins21	DESCONOCIDO
c.1209_1211del	c.1209_1211del	p.404delR
c.1223delA	c.1223delA	p.N408Ifs*9
c.1226_1231del	c.1226_1231del	p.409_410delinsR
c.1235_1236del	c.1235_1236del	p.T412Sfs*37
c.1277_1278del	c.1277_1278del	p.K426Rfs*23
c.1281_1282insCTTA	c.1281_1282insCTTA	p.L429Ifs*21
c.1284_1287del	c.1284_1287del	p.L428Ffs*23
g.941_5845del	c.1-179_369+577del	p.?(Exon1_2del)
g.2594_10904dup	c.195-2500_999+197dup	DESCONOCIDO
g.2934_6378del	c.194+1561_370-891del	DESCONOCIDO (E66_Y123del; del Exon2?)
g.2979_6442del	c.194+1606_369+1174del	DESCONOCIDO (E66_Y123del; del Exon2?)
g.3260_6410del	c.194+1887_370-859del	DESCONOCIDO (E66_Y123del; del Exon2?)
g.3396_6012del	c.194+2023_370-1257del	DESCONOCIDO (E66_Y123del; del Exon2?)
g.3422_6041delinsCG	c.194+2049_369+773del2620insCG	DESCONOCIDO
g.5052_5079del28	g.5052_5079del28	DESCONOCIDO
g.5106_5919delins231	c.207_369+651del814ins231	DESCONOCIDO (del Exon2?)
g.5271_9366del4096insT	c.369+3_639+954del3129insT	DESCONOCIDO (del Exon3 y 4?)
g.6009_9741del	c.369+741_640-390del	DESCONOCIDO (del Exon3 y 4?)
g.6547_9783del	c.369+1279_640-348del	DESCONOCIDO (del Exon3 y 4?)
g.6736_11545del	c.370-533_c.1290+277del	DESCONOCIDO (del Exon3_7?)
g.7086_7487del	c.370-183_547+41del	DESCONOCIDO (del Exon3?)
g.[10237_11932del; 11933_12083inv; 12084_12097del]	g.10237_11932del/11933_12083inv/12084_12097del	DESCONOCIDO
g.>5.5kbel A 3'UTR	c.?_?del	DESCONOCIDO (delExon3_3'UTR?)
g.?_?del	c.?_?	DESCONOCIDO (del Exon1_2?)
g.?_?del	c.195-?_547+?del	DESCONOCIDO (del Exon2_3?)
g.?_?del	c.?_?del	DESCONOCIDO (del Exon5_7?)
g.?_?dup	c.?_?dup	DESCONOCIDO (Exon2_4dup?)

**Tabla 3: Tabla de no susceptibilidad a Galafold (migalastat)**

Nucleótido modificado	Nucleótido modificado	Secuencia proteica modificada
IVS1+2T>C	c.194+2T>C	DESCONOCIDO
IVS1+39delAT	c.194+39delAT	DESCONOCIDO
IVS1-1G>A	c.195-1G>A	DESCONOCIDO
IVS1-1G>T	c.195-1G>T	DESCONOCIDO
IVS1-2A>G	c.195-2A>G	DESCONOCIDO
IVS1-2A>G; IVS1-49T>C	c.195-2A>G/195-49T>C	DESCONOCIDO
IVS2+1G>A	c.369+1G>A	DESCONOCIDO
IVS2+1G>T	c.369+1G>T	DESCONOCIDO
IVS2+2T>G	c.369+2T>G	DESCONOCIDO
IVS2-2A>G	c.370-2A>G	DESCONOCIDO
IVS3+1G>A	c.547+1G>A	DESCONOCIDO
IVS3+1G>C	c.547+1G>C	DESCONOCIDO
IVS3+1G>T	c.547+1G>T	DESCONOCIDO
IVS3-1G>A	c.548-1G>A	DESCONOCIDO
IVS3-1G>C	c.548-1G>C	DESCONOCIDO
IVS3-1G>T	c.548-1G>T	DESCONOCIDO
IVS3-2A>G	c.548-2A>G	DESCONOCIDO
IVS3-162A>T	c.548-162A>T	DESCONOCIDO
IVS4+1G>A	c.639+1G>A	DESCONOCIDO
IVS4+1G>C	c.639+1G>C	DESCONOCIDO
IVS4+4A>T	c.639+4A>T	DESCONOCIDO
IVS4+861C>T	c.639+861C>T	DESCONOCIDO
IVS4+919G>A	c.639+919G>A	DESCONOCIDO
IVS4-1G>A	c.640-1G>A	DESCONOCIDO
IVS4-1G>T	c.640-1G>T	DESCONOCIDO
IVS4-2A>T	c.640-2A>T	DESCONOCIDO
IVS4-3C>G	c.640-3C>G	DESCONOCIDO
IVS4-4A>C	c.640-4A>C	DESCONOCIDO
IVS4-11T>A	c.640-11T>A	DESCONOCIDO
IVS4-859C>T	c.640-859C>T	DESCONOCIDO
IVS5+1G>T	c.801+1G>T	DESCONOCIDO
IVS5+2T>C	c.801+2T>C	DESCONOCIDO
IVS5+3A>G	c.801+3A>G	DESCONOCIDO
IVS5+3A>T	c.801+3A>T	DESCONOCIDO
IVS5+4A>G	c.801+4A>G	DESCONOCIDO
IVS5-2A>G	c.802-2A>G	DESCONOCIDO
IVS6+1G>T	c.999+1G>T	DESCONOCIDO
IVS6+2T>C	c.999+2T>C	DESCONOCIDO
IVS6-1G>A	c.1000-1G>A	DESCONOCIDO
IVS6-1G>C	c.1000-1G>C	DESCONOCIDO
IVS6-2A>G	c.1000-2A>G	DESCONOCIDO
IVS6-2A>T	c.1000-2A>T	DESCONOCIDO
IVS6-10G>A; IVS6-22C>T	c.1000-10G>A/1000-22C>T	DESCONOCIDO



### **Efectos farmacodinámicos**

El tratamiento con Galafold en ensayos farmacodinámicos de fase 2 resultó en un aumento de la actividad de la  $\alpha$ -Gal A endógena en leucocitos, así como en la piel y el riñón para la mayoría de pacientes. En pacientes con mutaciones susceptibles de responder al tratamiento, los niveles de GL-3 tendían a disminuir en la orina y en los capilares intersticiales renales.

### **Eficacia clínica y seguridad**

La eficacia clínica y la seguridad de Galafold se evaluaron en dos ensayos pivotaes de fase 3 y dos ensayos de extensión abiertos. Todos los pacientes recibieron la dosis recomendada de 123 mg de Galafold en días alternos.

El primer ensayo de fase 3 (ATTRACT) fue un ensayo de comparador activo, abierto, aleatorizado, que evaluó la eficacia y la seguridad del Galafold comparado con la terapia de sustitución enzimática (TSE) (agalsidasa beta, agalsidasa alfa) en 52 pacientes varones y mujeres con la enfermedad de Fabry en tratamiento con TSE antes de ser incluidos en el ensayo y portadores de mutaciones susceptibles de responder al tratamiento (ensayo en pacientes previamente tratados con TSE). El estudio estaba dividido en dos periodos. En el primero (de 18 meses), pacientes previamente tratados con TSE se aleatorizaron a cambiar la TSE por Galafold o a continuar con la TSE. El segundo periodo fue una extensión abierta, opcional, de 12 meses en la que todos los pacientes recibieron Galafold.

El segundo ensayo de fase 3 (FACETS) fue un ensayo controlado con placebo, doble ciego, aleatorizado, de 6 meses (hasta el sexto mes), con un periodo abierto de 18 meses, para evaluar la eficacia y la seguridad de Galafold en 50 pacientes varones y mujeres con la enfermedad de Fabry sin exposición previa a TSE, o que habían sido tratados anteriormente con TSE y lo habían interrumpido durante al menos 6 meses, y portadores de mutaciones susceptibles de responder al tratamiento (ensayo con pacientes no expuestos previamente a TSE).

El primer ensayo de extensión abierto (AT1001-041) incluyó pacientes de los estudios de fase 2 y fase 3, y se ha finalizado. La extensión media de la exposición a la dosis comercializada de 123 mg de Galafold en días alternos en pacientes que completaron el estudio AT1001-041 fue de 3,57 ( $\pm 1,23$ ) años (n=85). La exposición máxima fue de 5,6 años.

El segundo ensayo de extensión abierto (AT1001-042) incluyó a pacientes provenientes tanto del estudio de extensión abierto AT1001-041 como directamente del estudio de fase 3 ATTRACT, y aún está en curso.

### **Función renal**

En el ensayo en pacientes previamente tratados con TSE, la función renal permaneció estable hasta los 18 meses de tratamiento con Galafold. La tasa de cambio medio anualizada en la TFG estimada CKD-EPI fue de  $-0,40$  ml/min/ $1,73$  m<sup>2</sup> (IC del 95 %:  $-2,272$ ,  $1,478$ ; n=34) en el grupo de Galafold comparado con  $-1,03$  ml/min/ $1,73$  m<sup>2</sup> (IC del 95 %:  $-3,636$ ,  $1,575$ ; n=18) en el grupo de TSE. En los pacientes tratados con Galafold durante 30 meses, la tasa de cambio medio anualizada de la TFG estimada CKD-EPI desde el periodo basal fue de  $-1,72$  ml/min/ $1,73$  m<sup>2</sup> (IC del 95 %:  $-2,653$ ,  $-0,782$ ; n=31).

En el ensayo de extensión abierto con pacientes no expuestos previamente a TSE, la función renal permaneció estable durante un máximo de 5 años de tratamiento con Galafold. Tras una media de

3,4 años de tratamiento, la tasa de cambio medio anualizada de la TFG estimada CKD-EPI fue de -0,74 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (IC del 95 %: -1,89, 0,40; n=41). No se observaron diferencias clínicamente significativas durante el periodo controlado con placebo de 6 meses inicial.

### **Indice de masa ventricular izquierda (IMVI)**

En el ensayo en pacientes previamente tratados con TSE, después de 18 meses de tratamiento con Galafold se produjo una reducción estadísticamente significativa del IMVI ( $p < 0,05$ ). Los valores iniciales fueron de 95,3 g/m<sup>2</sup> en el grupo de Galafold y 92,9 g/m<sup>2</sup> en el grupo de TSE y el cambio medio respecto al periodo basal en el IMVI en el mes 18 fue de -6,6 (IC del 95 %: -11,0, -2,1; n=31) para Galafold y -2,0 (IC del 95 %: -11,0, 7,0; n=13) para TSE. El cambio desde el periodo basal hasta el mes 18 en el IMVI en pacientes con hipertrofia ventricular izquierda (mujeres con IMVI basal > 95 g/m<sup>2</sup> y hombres con IMVI basal > 115 g/m<sup>2</sup>) fue de -8,4 (IC del 95 %: -15,7, 2,6; n=13) para migalastat y de 4,5 (IC del 95 %: -10,7, 18,4; n=5) para TSE. Tras 30 meses de tratamiento con Galafold, el cambio medio desde el periodo basal en el IMVI fue de -3,8 (IC del 95 %: -8,9, 1,3; n=28) y el cambio medio desde el periodo basal en el IMVI en los pacientes con hipertrofia ventricular izquierda en el inicio fue de -10,0 (IC del 95 %: -16,6, -3,3; n=10).

En el ensayo en pacientes no expuestos previamente a TSE, Galafold produjo un descenso estadísticamente significativo del IMVI ( $p < 0,05$ ); el cambio promedio desde el periodo basal en el IMVI en los meses de 18 a 24 fue de -7,7 (IC del 95 %: -15,4, -0,01; n=27). Tras seguimiento en el ensayo de extensión abierto, el cambio promedio desde el periodo basal en el IMVI en el mes 36 fue de -8,3 (IC del 95 %: -17,1, 0,4; n=25) y en el mes 48 fue de -9,1 (IC del 95 %: -20,3, 2,0; n=18). El cambio promedio desde el periodo basal del IMVI en los meses de 18 a 24 en pacientes con hipertrofia ventricular izquierda en el periodo basal (mujeres con IMVI basal > 95 g/m<sup>2</sup> o varones con IMVI basal > 115 g/m<sup>2</sup>) fue de -18,6 (IC del 95 %: -38,2, 1,0; n=8). Tras seguimiento en el ensayo de extensión abierto, el cambio promedio desde el periodo basal hasta el mes 36 en el IMVI en pacientes con hipertrofia ventricular izquierda en el periodo basal fue de -30,0 (IC del 95 %: -57,9, -2,2; n=4) y en el mes 48 fue de -33,1 (IC: -60,9, -5,4; n=4). No se observaron diferencias clínicamente significativas en el IMVI durante el periodo controlado con placebo de 6 meses inicial.

### **Sustrato de la enfermedad**

En el ensayo en pacientes previamente tratados con TSE, los niveles plasmáticos de lyso-Gb3 aumentaron ligeramente pero permanecieron bajos en los pacientes con mutaciones susceptibles de responder al tratamiento tratados con Galafold durante los 30 meses que duró el estudio. Los niveles plasmáticos de lyso-Gb3 también permanecieron bajos en los pacientes con TSE durante un máximo de 18 meses.

En el ensayo con pacientes no expuestos previamente a TSE, Galafold mostró reducciones estadísticamente significativas en las concentraciones plasmáticas de lyso-Gb3 y en las inclusiones de GL-3 por capilar intersticial renal en pacientes con mutaciones susceptibles de responder al tratamiento. Los pacientes elegidos al azar para el uso de Galafold en la fase 1 demostraron una mayor reducción estadísticamente significativa ( $\pm$ SEM) en la deposición de GL-3 por capilar intersticial promedio (-0,25 $\pm$ 0,10; -39 %) en el mes 6 comparado con el placebo (+0,07  $\pm$  0,13; +14 %) ( $p=0,008$ ).

Los pacientes elegidos al azar para utilizar placebo en la fase 1 y que cambiaron a Galafold en el mes 6 (fase 2) también demostraron descensos estadísticamente significativos en las inclusiones de GL-3 por capilar intersticial en el mes 12 (-0,33 $\pm$ 0,15; -58%) ( $p=0,014$ ). Las reducciones cualitativas en los niveles de GL-3 se observaron en varios tipos de células renales: podocitos, células

mesangiales y células endoteliales glomerulares, respectivamente, durante 12 meses de tratamiento con Galafold.

### **Criterios de valoración clínicos combinados**

En el ensayo en pacientes previamente tratados con TSE, un análisis de un criterio de valoración clínico combinado formado por eventos renales, cardíacos y cerebrovasculares, o la muerte, reveló que la frecuencia de eventos observados en el grupo de tratamiento con Galafold fue del 29% en comparación con el 44% en el grupo de TSE a lo largo de 18 meses. La frecuencia de los eventos en los pacientes tratados con Galafold a lo largo de 30 meses (32 %) fue similar a la del periodo de 18 meses.

### **Resultados reportados por los pacientes - Escala de evaluación de síntomas gastrointestinales**

En el ensayo en pacientes no expuestos previamente a TSE, los análisis de la escala de evaluación de síntomas gastrointestinales demostraron que el tratamiento con Galafold estaba asociado a mejoras estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ) comparado con el placebo desde el periodo basal hasta el mes 6 en el ámbito de la diarrea, y del reflujo en pacientes con síntomas en el periodo basal. Durante la extensión abierta, se observaron mejoras estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ) desde el periodo basal en los ámbitos de la diarrea y la indigestión, con una tendencia de mejora en el ámbito del estreñimiento.

### **Población pediátrica**

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Galafold en uno o más grupos de la población pediátrica en el tratamiento de la enfermedad de Fabry (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

### **Propiedades farmacocinéticas**

#### **Absorción**

La biodisponibilidad absoluta (AUC) de una dosis única oral de 150 mg de clorhidrato de migalastat o una perfusión intravenosa de 150 mg de dos horas fue aproximadamente del 75%. Después de una única dosis oral de 150 mg de solución de clorhidrato de migalastat, el tiempo hasta la concentración plasmática máxima fue de aproximadamente 3 horas. La exposición plasmática de migalastat (AUC<sub>0-∞</sub>) y C<sub>máx</sub> demostró aumentos proporcionales a la dosis en dosis orales de clorhidrato de migalastat de 50 mg a 1 250 mg.

Migalastat administrado con una comida rica en grasa o una hora antes de una comida ligera o rica en grasa, o una hora después de una comida ligera, resultó en reducciones significativas del 37% al 42% de la exposición total promedio a migalastat (AUC<sub>0-∞</sub>) y reducciones del 15% al 40% en una exposición máxima promedio a migalastat (C<sub>max</sub>) comparado con el estado de ayuno.

#### **Distribución**

En voluntarios sanos, el volumen de distribución (V<sub>z</sub>/F) de migalastat después de dosis orales únicas en ascenso (25-675 mg de migalastat HCl) variaron de 77 a 133 l, lo que indica que se distribuye bien en los tejidos y que es mayor que el agua corporal total (42 litros). No se observó unión a proteínas plasmáticas detectable tras la administración de clorhidrato de [14C]-migalastat en el rango

de concentración entre 1 y 100  $\mu$ M.

### **Biotransformación**

De acuerdo con datos in vivo, migalastat es un sustrato de UGT, por lo tanto, una vía de eliminación menor. Migalastat no es un sustrato de la P-glicoproteína in vitro y se considera poco probable que migalastat estuviera sujeto a interacciones entre fármacos con citocromo P450s. Un ensayo farmacocinético en voluntarios varones sanos con 150 mg de [14C]-migalastat HCl reveló que el 99% de la dosis radiomarcada recuperada en plasma estaba formada por migalastat inalterado (77%) y 3 metabolitos conjugados deshidrogenados con O-glucurónido, M1 a M3 (13%). Aproximadamente el 9% de la radiactividad total carecía de asignación.

Tras dosis orales únicas en aumento (25-675 mg de clorhidrato de migalastat), no se hallaron tendencias para el aclaramiento, CL/F). A una dosis de 150 mg, el CL/F era de aproximadamente 11 a 14 l/hr. Tras la administración de las mismas dosis, la semivida de eliminación promedio ( $t_{1/2}$ ) variaba de entre 3 y 5 horas aproximadamente.

### **Poblaciones especiales**

#### **Insuficiencia renal**

Galafold no ha sido estudiado en pacientes con la enfermedad de Fabry portadores de una TFG estimada inferior a 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. En un estudio de dosis única con Galafold en sujetos sin la enfermedad de Fabry con diferentes grados de insuficiencia renal, las exposiciones aumentaron de 4,3 veces en sujetos con insuficiencia renal grave (TFG < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

#### **Insuficiencia hepática**

No se han realizado estudios en sujetos con una función hepática deficiente. En lo referente al metabolismo y las vías de secreción, no se espera que una función hepática reducida pueda afectar a la farmacocinética de migalastat.

#### **Pacientes de edad avanzada (> 65 años)**

Estudios clínicos de Galafold incluyeron un pequeño número de pacientes mayores de 65 años. El efecto de la edad fue evaluado en un análisis farmacocinético de la población sobre el aclaramiento plasmático de migalastat en pacientes no expuestos previamente a TSE. La diferencia de aclaramiento entre pacientes con Fabry de 65 años o mayores y menores de 65 años fue del 20%, lo cual no se consideró como clínicamente significativo.

#### **Sexo**

Las características farmacocinéticas de migalastat no fueron significativamente diferentes entre varones y mujeres ni en el caso de los voluntarios sanos ni en los pacientes con la enfermedad de Fabry.

### **DATOS PRECLÍNICOS SOBRE SEGURIDAD**

**GALAFOLD®**  
**Migalastat 123 mg**  
**Cápsulas duras**



Estudios no clínicos sugieren que no hay peligros específicos para los humanos con arreglo a estudios de dosis única y repetida, a excepción de una infertilidad temporal y totalmente reversible en ratas macho asociada al tratamiento con migalastat. La infertilidad asociada al tratamiento con migalastat fue indicada en exposiciones clínicamente importantes. La reversibilidad completa se obtuvo 4 semanas después de la interrupción del tratamiento. Se observaron hallazgos preclínicos similares a raíz de un tratamiento con otros iminoazúcares. En el estudio de toxicidad embrionaria y fetal del conejo, se observaron resultados entre los que se incluyen muerte embrionaria y fetal, reducción del peso fetal promedio, retraso en la osificación e incidencias ligeramente mayores de anomalías esqueléticas menores solamente en dosis asociadas a la toxicidad de la madre.

En un estudio de carcinogenicidad de 104 semanas en ratas, se observó una mayor incidencia de adenomas en células islote pancreáticas, en machos, a un nivel de dosis 19 veces mayor que la exposición (AUC) en la dosis clínicamente efectiva. Se trata de un tumor espontáneo común en ratas macho alimentadas ad libitum. En ausencia de hallazgos similares en hembras, ausencia de hallazgos en la batería de genotoxicidad o en el estudio de carcinogenicidad con ratones Tg.rasH2 y ausencia de hallazgos pancreáticos preneoplásicos en roedores o monos, esta observación en ratas macho no se considera asociada al tratamiento y se desconoce su pertinencia en humanos.

#### **CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO**

Conservar a Temperatura ambiente controlada entre 20 – 25°C, con excursiones permitidas entre 15 y 30°C

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

#### **PRESENTACIÓN**

Blisters de PVC/PCTFE/PVC/AL. Envase de 14 cápsulas

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.**

**PRODUCTO BAJO PLAN DE GESTION DE RIESGO**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Desarrollo Social (ANMAT).

Certificado N° : XX.XXX

Titular del certificado: PINT-PHARMA International S.A (Bajo licencia de Amicus Therapeutics UK Ltd.)

Elaborado por ALMAC PHARMA SERVICES LTD, Seagoe Industrial Estate, Portdown, County Armagh, BT63 SUA Craigon, Reino Unido

Importado y distribuido por: Catalysis Argentina S.A. – Santa Fe Pcia. Bs. As., Argentina. Teléfono: **0-800-777-0021**. Mail: [cons@argentina.com.ar](mailto:cons@argentina.com.ar)  
Directora Médico: Alicia Norma Cavallero – Farmacéutica

QUIROGA Veronica Lujan

JARES FURNO Emilio Luis

CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113  
Irida, Vicente López,  
[argentina.com.ar](mailto:argentina.com.ar)

**GALAFOLD®**  
**Migalastat 123 mg**  
**Cápsulas duras**



**PROYECTO DE FUNDA DEL BLISTER**

GALAFOLD®  
MIGALASTAT 123 MG  
Cápsulas duras

Lote:

CAD:

Para más instrucciones consultar al Prospecto

Perfore los círculos blancos en los días que no tome GALAFOLD

GALAFOLD se debe tomar en días alternos

Fecha de comienzo:



CAVALLERO Alicia Norma



JARÉS FURNO Emilio Luis



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

**GALAFOLD®**  
**Migalastat 123 mg**  
**Cápsulas duras**



**PROYECTO DE ENVASE SECUNDARIO**

**GALAFOLD®**  
**MIGALASTAT 123 MG**  
**Cápsulas duras**

**Venta Bajo Receta**

**Hecho en Reino Unido**

Cada cápsula contiene clorhidrato de migalastat 150 mg (equivalente a 123 mg de migalastat). Excipientes: Almidón pregelatinizado 45 mg, Estearato de magnesio 1 mg. Componentes de la cápsula cuerpo: gelatina 35.5 mg, dióxido de titanio 1.1 mg. Tapa de la cápsula: gelatina 24.1 mg; dióxido de titanio 0.2 mg; indigotina – FD&C Blue2 0.1 mg

**Posología y modo de administración:**

No comer ningún alimento al menos 2 horas antes y 2 horas después de tomar el medicamento para permitir un ayuno mínimo de 4 horas. Tomar a la misma hora del día. Tragar las cápsulas enteras. No partir, triturar ni masticar las cápsulas. Leer el folleto de Información para el paciente antes de utilizar este medicamento.

Tomar la cápsula de GALAFOLD en días alternos y perforar el círculo blanco en el blíster los días que no toma GALAFOLD.

Instrucciones de apertura:

1. PRESIONAR la lengüeta a la izquierda
2. EXTRAER el cartón a la derecha
3. SACAR la cápsula a través del papel de aluminio
4. REINTRODUCIR el cartón en el soporte

**Vía administración:** Oral.

**Contenido:** 14 cápsulas duras

**Lote:**

**CAD:**

Conservar a Temperatura ambiente controlada entre 20 – 25°C, con excursiones permitidas entre 15 y 30°C

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

**Mantener fuera del alcance de los niños.**

**“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin nueva receta médica”.**

---

**GALAFOLD®**  
**Migalastat 123 mg**  
**Cápsulas duras**

---



Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Acción Social (ANMAT).  
Certificado N° : XX.XXX  
Titular del certificado: PINT-PHARMA International S.A (Bajo licencia de Amicus Therapeutics UK Ltd.)

Elaborado por ALMAC PHARMA SERVICES LTD, Seagoe Industrial Estate, Portdown, County  
Armagh, BT63 SUA Craigon, Reino Unido

Importado y distribuido por: Catalysis Argentina S.A. – Santa Rosa 3803/07, Florida, Vicente López,  
Pcia. Bs. As., Argentina. Teléfono: **0-800-777-0021**. Mail: [consultas@catalysisargentina.com.ar](mailto:consultas@catalysisargentina.com.ar)  
Director Técnico: Alicia Norma Cavallero – Farmacéutica M.N 11.644



CAVALLERO Alicia Norma



JARES FURNO Emilio Luis



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113





Secretaría de  
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social  
Presidencia de la Nación

26 de julio de 2019

**DISPOSICIÓN N° 5842**

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO  
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

**CERTIFICADO N° 59008**

**TROQUELES**

**EXPEDIENTE N° 1-0047-2001-000384-18-9**

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica

Troquel

MIGALASTAT 123 mg COMO MIGALASTAT CLORHIDRATO 150 mg - CAPSULA DURA

657155



SERRESE Fernando Ezequiel  
CUIL 20351122480

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1087AAI), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA



Secretaría de  
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social  
Presidencia de la Nación

Buenos Aires, 19 DE JULIO DE 2019.-

**DISPOSICIÓN N° 5842**

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO  
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

**CERTIFICADO N° 59008**

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

**1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO**

Titular de especialidad medicinal: PINT PHARMA INTERNATIONAL S.A

Representante en el país: CATALYSIS ARGENTINA S.A

N° de Legajo de la empresa: 7298

**2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL**

Nombre comercial: GALAFOLD

Nombre Genérico (IFA/s): MIGALASTAT

Concentración: 123 mg

Forma farmacéutica: CAPSULA DURA

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA

porcentual

<b>Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)</b>
MIGALASTAT 123 mg COMO MIGALASTAT CLORHIDRATO 150 mg

<b>Excipiente (s)</b>
ALMIDON PREGELATINIZADO 45 mg POLVO
ESTEARATO DE MAGNESIO 1 mg POLVO
GELATINA 59,6 mg CÁPSULA
DIOXIDO DE TITANIO 1,3 mg CÁPSULA
INDIGOTINA 0,1 mg CÁPSULA

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PCTFE (ACLAR)/PVC

Contenido por envase primario: 7 CAPSULAS DURA POR BLISTER

Contenido por envase secundario: ENVASE DE 14 CAPSULAS

Presentaciones: 14

Período de vida útil: 48 MESES

Forma de conservación: Desde 20° C hasta 25° C

Otras condiciones de conservación: CON EXCURSIONES PERMITIDAS ENTRE 15 Y 30°C

CONSERVAR EN EL EMBALAJE ORIGINAL PARA PROTEGERLO DE LA HUMEDAD.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: A16AX14

Acción terapéutica: Otros productos para el aparato digestivo y metabolismo

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Tratamiento a largo plazo de adultos y adolescentes de 16 años de edad y mayores con un diagnóstico confirmado de enfermedad de Fabry (deficiencia de a-galactosidasa A) y portadores de mutaciones susceptibles de responder al tratamiento.

### 3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

#### Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

##### a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
ALMAC PHARMA SERVICES LTD	SEAGOE INDUSTRIAL ESTATE, PORTDOWN, COUNTY ARMAGH, BT63 SUA CRAIGON		GRAN BRETAÑA (REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE)

##### b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
ALMAC PHARMA SERVICES LTD	EAGOE INDUSTRIAL ESTATE, PORTDOWN, COUNTY ARMAGH, BT63 SUA CRAIGON		GRAN BRETAÑA (REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE)

##### c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
ALMAC PHARMA SERVICES LTD	EAGOE INDUSTRIAL ESTATE, PORTDOWN, COUNTY ARMAGH, BT63 SUA CRAIGON		GRAN BRETAÑA (REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE)

##### d) Control de calidad:

Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA



Secretaría de  
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social  
Presidencia de la Nación

CATALYSIS ARGENTINA S.A.	2798/12	SANTA ROSA 3803 FLORIDA OESTE	ARISTOBULO DEL VALLE - BUENOS AIRES	ARGENTINA
--------------------------	---------	-------------------------------	-------------------------------------	-----------

País de elaboración: GRAN BRETAÑA (REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE)

País de origen: GRAN BRETAÑA (REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE)

País de procedencia del producto: GRAN BRETAÑA (REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE) - ALEMANIA (REPÚBLICA FEDERAL DE ALEMANIA)

El presente Certificado tendrá una validez de cinco (5) años a partir de la fecha del mismo.

Expediente N°: 1-0047-2001-000384-18-9



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAT), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA