



**Galafold™** ▼  
(migalastat)

RIASSUNTO  
DELLE CARATTERISTICHE  
DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Galafold 123 mg capsule rigide.

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula contiene migalastat cloridrato equivalente a 123 mg di migalastat.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida.

Capsula rigida, dimensione 2 (6,4 x 18,0 mm), con un cappuccio blu opaco e un corpo bianco opaco su cui è stampata la scritta "A1001" in nero, contenente una polvere da bianca a marrone chiaro.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Galafold è indicato per il trattamento a lungo termine negli adulti e negli adolescenti di età pari o superiore a 16 anni, con una diagnosi accertata di malattia di Fabry (carenza dell' $\alpha$ -galattosidasi A) e caratterizzati da una mutazione suscettibile (vedere le tabelle del paragrafo 5.1).

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Galafold deve essere iniziato e monitorato da medici specialisti con esperienza nella diagnosi e nel trattamento della malattia di Fabry. Galafold non è indicato per l'uso concomitante con la terapia enzimatica sostitutiva (vedere paragrafo 4.4).

#### Posologia

Il regime posologico raccomandato negli adulti e negli adolescenti di età pari o superiore a 16 anni è migalastat 123 mg (1 capsula) a giorni alterni e alla stessa ora.

#### Dose dimenticata

Galafold non deve essere assunto per due giorni consecutivi. Se la dose viene completamente dimenticata nel giorno di somministrazione, il paziente dovrà assumere la dose dimenticata di Galafold solo se sono trascorse al massimo 12 ore dal normale orario di assunzione della dose. Se sono trascorse più di 12 ore, il paziente deve riprendere l'assunzione di Galafold nel giorno e all'ora di assunzione successivi, in base al programma di assunzione a giorni alterni.

#### Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Galafold nei bambini di età compresa tra 0 e 15 anni non è stata ancora stabilita. Non ci sono dati disponibili.

#### Popolazioni speciali

##### Popolazione anziana

Non è necessario un aggiustamento della dose in base all'età (vedere paragrafo 5.2).

##### Compromissione renale

Galafold è controindicato in pazienti con malattia di Fabry che hanno un GFR (tasso di filtrazione glomerulare) stimato inferiore a 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (vedere paragrafo 5.2).

##### Compromissione epatica

Non è necessario un aggiustamento della dose di Galafold in pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafo 5.2).

#### Modo di somministrazione

Per uso orale. Poiché l'esposizione a Galafold diminuisce di circa il 40% in caso di assunzione con il cibo, almeno 2 ore prima e 2 ore dopo l'assunzione di Galafold non si devono consumare alimenti, in modo da restare a digiuno per almeno 4 ore. In questo arco di tempo, è possibile consumare liquidi chiari, incluse le bibite gassate. Per garantire benefici ottimali per il paziente, Galafold deve essere assunto a giorni alterni alla stessa ora.

Le capsule devono essere deglutite intere. Le capsule non devono essere divise, rotte o frantumate.

### 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Nei pazienti che hanno iniziato o che sono passati alla terapia con Galafold si consiglia di monitorare periodicamente la funzione renale, i parametri ecocardiografici e i marker biochimici (ogni 6 mesi). In caso di deterioramento clinico significativo è necessario eseguire ulteriori valutazioni cliniche oppure considerare la sospensione del trattamento con Galafold.

Galafold non è indicato in pazienti con mutazioni non suscettibili

(vedere paragrafo 5.1).

Non è stata riscontrata una riduzione della proteinuria in pazienti trattati con Galafold.

L'uso di Galafold non è raccomandato in pazienti con severa insufficienza renale, definita da un tasso di filtrazione glomerulare stimato inferiore a 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (vedere paragrafo 5.2).

Dati limitati suggeriscono che la somministrazione concomitante di una dose singola di Galafold e di una infusione della terapia enzimatica sostitutiva standard accresca l'esposizione all'agalsidasi fino a 5 volte. Questo studio indica inoltre che l'agalsidasi non ha alcun effetto sulla farmacocinetica di migalastat. L'uso concomitante di Galafold con la terapia enzimatica sostitutiva non è indicato.

### 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Dati *in vitro* suggeriscono che migalastat non è un induttore di CYP1A2, 2B6 o 3A4. Inoltre, migalastat non è un inibitore o un substrato di CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 o 3A4/5. Migalastat non è un substrato per MDR1 o BCRP né un inibitore dei trasportatori di efflusso umani BCRP, MDR1 o BSEP. In aggiunta, migalastat non è un substrato per MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3 o OCT2 né è un inibitore dei trasportatori di captazione umani OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1 o MATE2-K.

### 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

#### Donne in età fertile/contraccezione per gli uomini e le donne

Galafold non è raccomandato in donne in età fertile che non usano misure contraccettive.

#### Gravidanza

I dati relativi all'uso di Galafold in donne in gravidanza sono limitati. Nei conigli è stata riscontrata tossicità per lo sviluppo solo a dosi tossiche per la madre (vedere paragrafo 5.3). Galafold non è raccomandato durante la gravidanza.

#### Allattamento

Non è noto se Galafold sia secreto nel latte materno umano. Tuttavia, si è visto che migalastat viene escreto nel latte materno dei ratti. Di conseguenza, non si esclude il rischio di esposizione a migalastat del neonato durante l'allattamento con latte materno. Si deve decidere se interrompere l'allattamento con latte materno o interrompere la terapia con Galafold, tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

#### Fertilità

Gli effetti di Galafold sulla fertilità nell'uomo non sono stati studiati. Nei ratti maschi un'infertilità transitoria e completamente reversibile è stata associata al trattamento con migalastat a tutte le dosi valutate. È stata riscontrata la completa reversibilità dopo 4 settimane dalla sospensione della dose. Simili conclusioni sono state osservate in fase pre-clinica, in seguito a trattamento con altri iminozuccheri (vedere paragrafo 5.3). Migalastat non ha avuto effetti sulla fertilità dei ratti femmine.

### 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Galafold non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

### 4.8 Effetti indesiderati

#### Riassunto del profilo di sicurezza

La reazione avversa più comune era la cefalea, che è stata riscontrata in circa il 10% dei pazienti che hanno ricevuto Galafold.

#### Tabella delle reazioni avverse

Le frequenze sono definite in base ai seguenti parametri: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune (da  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), non comune (da  $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), raro (da  $\geq 1/10000$  a  $< 1/1000$ ), molto raro ( $< 1/10000$ ) e non noto (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). Per ogni gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di frequenza, secondo la classificazione per sistemi e organi.

**Tabella 1. Reazioni avverse segnalate con Galafold negli studi clinici**

| Classificazione per sistemi e organi                                     | Molto comune | Comune  |
|--|--------------|---|
| Disturbi psichiatrici  |              | Depressione   |
| Patologie del sistema nervoso  | Cefalea      | Parestesia<br>Capogiri<br>Ipoestesia  |
| Patologie dell'orecchio e del labirinto                                  |              | Vertigini   |
| Patologie cardiache  |              | Palpitazioni  |
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche                        |              | Dispnea<br>Epistassi  |
| Patologie gastrointestinali  |              | Diarrea<br>Nausea<br>Dolore addominale<br>Stipsi<br>Bocca secca<br>Bisogno urgente di defecare<br>Dispepsia |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo                          |              | Eruzione cutanea<br>Prurito   |
| Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo        |              | Spasmi muscolari<br>Mialgia<br>Torcicollo<br>Dolore alle estremità  |
| Patologie renali e urinarie  |              | Proteinuria   |
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione |              | Affaticamento<br>Dolore   |
| Esami diagnostici  |              | Aumento della creatinfosfochinasi nel sangue<br>Peso aumentato  |

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale.

Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/en/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

#### 4.9 Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio, si consiglia di sottoporsi alle cure mediche di base. La cefalea e i capogiri erano le reazioni avverse più comuni riportate con dosi di Galafold fino a 1250 mg e 2000 mg, rispettivamente.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: prodotti vari per l'apparato gastrointestinale e il metabolismo, codice ATC: A16AX14

La malattia di Fabry è una patologia da accumulo lisosomiale progressivo legata al cromosoma X che colpisce sia i maschi che le femmine. La malattia di Fabry causa mutazioni del gene *GLA* provocando una carenza dell'enzima lisosomiale  $\alpha$ -galattosidasi A ( $\alpha$ -Gal A) necessario per il metabolismo del substrato glicosfingolipidico (ad es., GL-3, liso-Gb<sub>3</sub>). La ridotta attività di  $\alpha$ -Gal A è, quindi, associata all'accumulo progressivo di substrato in organi e tessuti vulnerabili, che comporta la morbilità e la mortalità associate alla malattia di Fabry.

#### Meccanismo d'azione

Alcune mutazioni di *GLA* possono provocare la produzione di forme

di  $\alpha$ -Gal A mutanti, instabili e piegate in modo anomalo. Migalastat è uno chaperone farmacologico progettato per stabilire legami ad alta affinità, selettivi e reversibili, con i siti attivi di alcune forme mutanti di  $\alpha$ -Gal A, i cui genotipi sono definiti come mutazioni suscettibili. Il legame con migalastat stabilizza queste forme mutanti di  $\alpha$ -Gal A nel reticolo endoplasmatico e facilita il loro corretto traffico verso i lisosomi. Una volta nei lisosomi, la dissociazione di migalastat ripristina l'attività di  $\alpha$ -Gal A, inducendo il catabolismo di GL-3 e dei relativi substrati.

Le mutazioni di *GLA* suscettibili al trattamento con Galafold sono elencate nella tabella 2 di seguito riportata. Inoltre, gli operatori sanitari possono controllare le mutazioni di *GLA* all'indirizzo [www.galafoldamenabilitytable.com](http://www.galafoldamenabilitytable.com).

I cambiamenti dei nucleotidi elencati rappresentano potenziali cambiamenti nella sequenza di DNA che risultano nella mutazione degli amminoacidi. La mutazione degli amminoacidi (cambiamento nella sequenza della proteina) è più rilevante quando determina suscettibilità. In caso di doppia mutazione sullo stesso cromosoma (maschi e femmine), il paziente è suscettibile se la doppia mutazione è presente in corrispondenza di una voce della tabella 2 (ad es. D55V/Q57L).

Se la doppia mutazione è presente in cromosomi differenti (solo nelle femmine), il paziente è suscettibile se una delle due mutazioni singole è presente nella tabella 2.

**Tabella 2. Mutazioni suscettibili a Galafold (migalastat)**

| Cambio di nucleotide | Cambio di nucleotide | Cambio di sequenza proteica |
|----------------------|----------------------|-----------------------------|
| 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                        |
| c.43G>A              | c.G43A               | A15T                        |

**Tabella 2. Mutazioni suscettibili a Galafold (migalastat)**

| Cambio di nucleotide | Cambio di nucleotide | Cambio di sequenza proteica |
|----------------------|----------------------|-----------------------------|
| 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>C o c.70T>A    | c.T70C o c.T70A      | W24R                        |
| c.70T>G              | c.T70G               | W24G                        |
| c.71G>C              | c.G71C               | W24S                        |
| c.72G>C o c.72G>T    | c.G72C o 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                        |
| 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 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>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 o c.108G>T  | c.G108C o c.G108T    | L36F                        |
| c.109G>A             | c.G109A              | A37T                        |

**Tabella 2. Mutazioni suscettibili a Galafold (migalastat)**

| Cambio di nucleotide           | Cambio di nucleotide        | Cambio di sequenza proteica |
|--------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| 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 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.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                        |
| 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 o c.153G>T o c.153G>C | c.G153A o c.G153T o 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 o c.159C>A            | c.C159G o c.C159A           | N53K                        |
| c.160C>G                       | c.C160G                     | L54V                        |
| 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                        |

**Tabella 2. Mutazioni suscettibili a Galafold (migalastat)**

| Cambio di nucleotide           | Cambio di nucleotide        | Cambio di sequenza proteica |
|--------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| 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                        |
| 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 o c.207C>G            | c.C207A o 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 o c.216G>T o c.216G>C | c.G216A o c.G216T o c.G216C | M72I                        |
| c.217G>A                       | c.G217A                     | A73T                        |
| c.217G>T                       | c.G217T                     | A73S                        |
| c.218C>T                       | c.C218T                     | A73V                        |
| 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                        |

**Tabella 2. Mutazioni suscettibili a Galafold (migalastat)**

| Cambio di nucleotide           | Cambio di nucleotide        | Cambio di sequenza proteica |
|--------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| 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 o c.261G>T            | c.G261C o 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                        |
| 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 o c.288G>T o c.288G>C | c.G288A o c.G288T o 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                        |

**Tabella 2. Mutazioni suscettibili a Galafold (migalastat)**

| Cambio di nucleotide           | Cambio di nucleotide        | Cambio di sequenza proteica |
|--------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| 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                       |
| 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 o c.339T>A o c.339T>G | c.T337C o c.T339A o 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                       |

**Tabella 2. Mutazioni suscettibili a Galafold (migalastat)**

| Cambio di nucleotide | Cambio di nucleotide | Cambio di sequenza proteica |
|----------------------|----------------------|-----------------------------|
| 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                       |
| 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 o c.408T>G  | c.T408A o 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                       |

**Tabella 2. Mutazioni suscettibili a Galafold (migalastat)**

| Cambio di nucleotide | Cambio di nucleotide | Cambio di sequenza proteica |
|----------------------|----------------------|-----------------------------|
| 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                       |
| 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 o c.465T>G  | c.T465A o 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 o c.471G>T  | c.G471C o 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                       |
| 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                       |

**Tabella 2. Mutazioni suscettibili a Galafold (migalastat)**

| Cambio di nucleotide | Cambio di nucleotide | Cambio di sequenza proteica |
|----------------------|----------------------|-----------------------------|
| 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 o c.525C>A  | c.C525G o 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                       |
| 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 o c.540G>T  | c.G540C o 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                       |

**Tabella 2. Mutazioni suscettibili a Galafold (migalastat)**

| Cambio di nucleotide           | Cambio di nucleotide        | Cambio di sequenza proteica |
|--------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| 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 o c.561G>A o c.561G>C | c.G561T o c.G561A o 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 o c.567G>T            | c.G567C o c.G567T           | L189F                       |
| 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.580A>C                       | c.A580C                     | T194P                       |
| c.580A>G                       | c.A580G                     | T194A                       |
| c.580A>T o c.581C>G            | c.A580T o 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                       |

**Tabella 2. Mutazioni suscettibili a Galafold (migalastat)**

| Cambio di nucleotide | Cambio di nucleotide | Cambio di sequenza proteica |
|----------------------|----------------------|-----------------------------|
| 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                       |
| c.602C>A             | c.C602A              | S201Y                       |
| c.602C>G             | c.C602G              | S201C                       |
| c.602C>T             | c.C602T              | S201F                       |
| 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 o c.609G>T  | c.G609C o 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                       |
| 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                       |



**Tabella 2. Mutazioni suscettibili a Galafold (migalastat)**

| Cambio di nucleotide | Cambio di nucleotide | Cambio di sequenza proteica |
|----------------------|----------------------|-----------------------------|
| 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                       |
| 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 o c.687T>G  | c.T687A o 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                       |

**Tabella 2. Mutazioni suscettibili a Galafold (migalastat)**

| Cambio di nucleotide | Cambio di nucleotide | Cambio di sequenza proteica |
|----------------------|----------------------|-----------------------------|
| 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 o c.720G>T  | c.G720C o 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                       |
| c.727T>G             | c.T727G              | L243V                       |
| c.728T>C             | c.T728C              | L243S                       |
| 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.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 o c.747C>A  | c.C747G o 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                       |

**Tabella 2. Mutazioni suscettibili a Galafold (migalastat)**

| Cambio di nucleotide           | Cambio di nucleotide           | Cambio di sequenza proteica |
|--------------------------------|--------------------------------|-----------------------------|
| 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                       |
| c.760-762delGTT o c.761-763del | c.760_762delGTT o 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 o c.772G>A            | c.G772C o 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                       |
| c.804A>T                       | c.A804T                        | L268F                       |
| c.805G>A                       | c.G805A                        | V269M                       |
| c.805G>C                       | c.G805C                        | V269L                       |
| c.806T>C                       | c.T806C                        | V269A                       |

**Tabella 2. Mutazioni suscettibili a Galafold (migalastat)**

| Cambio di nucleotide           | Cambio di nucleotide        | Cambio di sequenza proteica |
|--------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| 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.C827A                     | S276N                       |
| c.827G>C                       | c.G827C                     | S276T                       |
| c.829T>G                       | c.T829G                     | W277G                       |
| c.830G>T                       | c.G830T                     | W277L                       |
| c.831G>T o c.831G>C            | c.G831T o 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 o c.840A>C            | c.A840T o 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                       |
| 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 o c.868A>T            | c.A868C o c.A868T           | M290L                       |
| c.868A>G                       | c.A868G                     | M290V                       |
| 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.871G>T                       | c.G871T                     | A291S                       |
| c.872C>G                       | c.C872G                     | A291G                       |
| c.874G>T                       | c.G874T                     | A292S                       |
| c.875C>G                       | c.C875G                     | A292G                       |

**Tabella 2. Mutazioni suscettibili a Galafold (migalastat)**

| Cambio di nucleotide           | Cambio di nucleotide        | Cambio di sequenza proteica |
|--------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| 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 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.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 o c.897C>A            | c.C897G o 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                       |
| 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 o c.924A>C            | c.A924T o 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                       |

**Tabella 2. Mutazioni suscettibili a Galafold (migalastat)**

| Cambio di nucleotide | Cambio di nucleotide | Cambio di sequenza proteica |
|----------------------|----------------------|-----------------------------|
| 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 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.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                       |
| 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 o c.963G>T  | c.G963C o 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 o c.966C>G  | c.C966A o 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                       |

**Tabella 2. Mutazioni suscettibili a Galafold (migalastat)**

| Cambio di nucleotide | Cambio di nucleotide | Cambio di sequenza proteica |
|----------------------|----------------------|-----------------------------|
| c.978G>C o c.978G>T  | c.G978C o c.G978T    | K326N                       |
| c.979C>G             | c.C979G              | Q327E                       |
| c.980A>C             | c.A980C              | Q327P                       |
| c.980A>T             | c.A980T              | Q327L                       |
| c.981A>T             | c.A981T              | 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                       |
| 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                       |

**Tabella 2. Mutazioni suscettibili a Galafold (migalastat)**

| Cambio di nucleotide  | Cambio di nucleotide | Cambio di sequenza proteica |
|-----------------------|----------------------|-----------------------------|
| 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                       |
| 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.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                       |

**Tabella 2. Mutazioni suscettibili a Galafold (migalastat)**

| Cambio di nucleotide | Cambio di nucleotide | Cambio di sequenza proteica |
|----------------------|----------------------|-----------------------------|
| 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.C1105A             | 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                       |
| 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.C1117A             | G373S                       |
| c.1117G>T            | c.C1117T             | G373C                       |
| c.1118G>C            | c.C1118C             | 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.C1126A             | 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                       |

**Tabella 2. Mutazioni suscettibili a Galafold (migalastat)**

| Cambio di nucleotide | Cambio di nucleotide | Cambio di sequenza proteica |
|----------------------|----------------------|-----------------------------|
| c.1159C>A            | c.C1159A             | L387I                       |
| c.1159C>T            | c.C1159T             | L387F                       |
| c.1160T>A            | c.T1160A             | L387H                       |
| c.1160T>G            | c.T1160G             | L387R                       |
| 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.C1184A             | G395E                       |
| c.1184G>C            | c.C1184C             | 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                       |
| 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                       |

**Tabella 2. Mutazioni suscettibili a Galafold (migalastat)**

| Cambio di nucleotide | Cambio di nucleotide | Cambio di sequenza proteica |
|----------------------|----------------------|-----------------------------|
| 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                       |

### Effetti farmacodinamici

Il trattamento con Galafold negli studi di farmacodinamica di fase 2 ha provocato, in genere, aumenti dell'attività di  $\alpha$ -Gal A endogena nei globuli bianchi, nella pelle e nei reni per la maggior parte dei pazienti. Nei pazienti con mutazioni suscettibili i livelli di GL-3 tendevano a diminuire nelle urine e nei capillari interstiziali dei reni.

### Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia e sicurezza clinica di Galafold sono state valutate in due studi pivotal di fase 3 e in due studi di estensione in aperto (OLE). Tutti i pazienti hanno ricevuto il dosaggio raccomandato di 123 mg di Galafold a giorni alterni.

Il primo studio di fase 3 (ATTRACT) era uno studio di confronto attivo in aperto, randomizzato che valutava l'efficacia e la sicurezza di Galafold rispetto alla terapia enzimatica sostitutiva (ERT) (agalsidasi beta, agalsidasi alfa) in 52 pazienti maschi e femmine con malattia di Fabry che avevano ricevuto l'ERT prima dell'ingresso nello studio e con mutazioni suscettibili (studio su pazienti pretrattati con ERT). Lo studio era articolato in due periodi: durante il primo periodo (18 mesi) i pazienti pretrattati con ERT sono stati randomizzati al passaggio da ERT a Galafold oppure al proseguimento della ERT. Il secondo periodo era un'estensione in aperto facoltativa della durata di 12 mesi, in cui tutti i soggetti hanno ricevuto Galafold.

Il secondo studio di fase 3 (FACETS) era uno studio controllato verso placebo, di 6 mesi in doppio cieco, randomizzato, (fino al mese 6) seguito da un periodo di 18 mesi in aperto che valutava l'efficacia e la sicurezza di Galafold in 50 pazienti maschi e femmine con malattia di Fabry e mutazioni suscettibili, che non avevano mai assunto la ERT o che avevano ricevuto la ERT in precedenza ma l'avevano sospesa per almeno 6 mesi (studio su pazienti non trattati con ERT). Il primo studio OLE (AT1001-041) ha incluso pazienti provenienti da studi di fase 2 e fase 3 ed è stato completato. Il periodo di espo-

**Tabella 2. Mutazioni suscettibili a Galafold (migalastat)**

| Cambio di nucleotide | Cambio di nucleotide | Cambio di sequenza proteica |
|----------------------|----------------------|-----------------------------|
| c.1242G>C            | c.G1242C             | L414F                       |
| 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.C1269C             | 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                       |

sizione medio alla dose commercializzata di Galafold da 123 mg a giorni alterni nei pazienti che hanno completato lo studio AT1001-041 era pari a 3,57 ( $\pm$  1,23) anni (n=85). L'esposizione massima era pari a 5,6 anni.

Il secondo studio OLE (AT1001-042) ha incluso pazienti trasferiti sia dallo studio OLE AT1001-041 sia direttamente dallo studio di fase 3 ATTRACT ed è attualmente in corso.

### Funzionalità renale

Nello studio condotto su pazienti pretrattati con ERT, la funzionalità renale è rimasta stabile fino a 18 mesi di trattamento con Galafold. Il tasso di variazione annualizzato medio del eGFR<sub>CKD-EPI</sub> era -0,40 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (95% CI: -2,272, 1,478; n=34) nel gruppo Galafold rispetto a -1,03 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (95% CI: -3,636, 1,575; n=18) nel gruppo ERT. Il tasso medio annualizzato di variazione del eGFR<sub>CKD-EPI</sub> rispetto al basale in pazienti trattati per 30 mesi con Galafold era di -1,72 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (95% CI: -2,653, -0,782; n=31).

Nello studio condotto su pazienti non trattati con ERT e nell'estensione in aperto, la funzionalità renale è rimasta stabile per un periodo massimo di 5 anni di trattamento con Galafold. Dopo una media di 3,4 anni di trattamento, il tasso di variazione annualizzato medio del eGFR<sub>CKD-EPI</sub> era -0,74 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (95% CI: -1,89, 0,40; n=41). Non sono state osservate differenze cliniche significative durante il periodo iniziale di 6 mesi controllato verso placebo.

### Indice di massa ventricolare sinistra (LVMi)

Nello studio su pazienti pretrattati con ERT, è stata riscontrata una riduzione statisticamente significativa dell'indice LVMi (p<0,05) dopo 18 mesi di trattamento con Galafold. I valori al basale erano 95,3 g/m<sup>2</sup> per il braccio Galafold e 92,9 g/m<sup>2</sup> per il braccio ERT e la variazione media rispetto al basale dell'indice LVMi al Mese 18 era pari a -6,6 (95% CI: -11,0, -2,1; n=31) per Galafold e -2,0 (95% CI:

-11,0, 7,0; n=13) per ERT. La variazione dal valore basale al mese 18 nell'indice LVMi ( $\text{g}/\text{m}^2$ ) in pazienti con ipertrofia ventricolare sinistra (femmine con LVMi basale  $>95 \text{ g}/\text{m}^2$  e maschi con LVMi basale  $>115 \text{ g}/\text{m}^2$ ) era -8,4 (95% CI: -15,7, 2,6; n=13) per migalastat e 4,5 (95% CI: -10,7, 18,4; n=5) per ERT. Dopo 30 mesi di trattamento con Galafold, la variazione media dal valore basale nell'indice LVMi era di -3,8 (95% CI: -8,9, 1,3; n=28) e la variazione media dal valore basale nell'indice LVMi in pazienti con ipertrofia ventricolare sinistra al basale era di -10,0 (95% CI: -16,6, -3,3; n=10).

Nello studio su pazienti non trattati con ERT, Galafold ha prodotto una riduzione statisticamente significativa del LVMi ( $p<0,05$ ); la variazione media dell'indice LVMi dal valore basale ai mesi 18-24 era -7,7 (95% CI: -15,4, -0,01; n=27). In seguito, nello studio di estensione, la variazione media dell'indice LVMi dal valore basale al mese 36 era -8,3 (95% CI: -17,1, 0,4; n=25) e al mese 48 era -9,1 (95% CI: -20,3, 2,0; n=18). La variazione media dell'indice LVMi dal valore basale ai mesi 18-24, in pazienti con ipertrofia ventricolare sinistra al basale (femmine con LVMi basale  $>95 \text{ g}/\text{m}^2$  o maschi con LVMi basale  $>115 \text{ g}/\text{m}^2$ ) era -18,6 (95% CI: -38,2, 1,0; n=8). In seguito, nello studio di estensione, la variazione media dell'indice LVMi dal valore basale in pazienti con ipertrofia ventricolare sinistra al basale al mese 36 era -30,0 (95% CI: -57,9, -2,2; n=4) e al mese 48 era 33,1 (CI: -60,9, -5,4; n=4). Non sono state osservate differenze cliniche significative nell'indice LVMi durante il periodo basale di 6 mesi controllato verso placebo.

#### **Substrato della malattia**

Nello studio su pazienti pretrattati con ERT, i livelli plasmatici di liso-Gb<sub>3</sub> sono leggermente aumentati, pur rimanendo bassi, in pazienti con mutazioni suscettibili trattati con Galafold per la durata dello studio (30 mesi), i livelli plasmatici di liso-Gb<sub>3</sub> sono rimasti bassi anche in pazienti in terapia con ERT fino a 18 mesi.

Nello studio su pazienti non trattati, Galafold ha mostrato riduzioni statisticamente significative delle concentrazioni plasmatiche di liso-Gb<sub>3</sub> e delle inclusioni GL-3 dei capillari interstiziali dei reni in pazienti con mutazioni suscettibili. I pazienti randomizzati a Galafold nella fase 1 hanno dimostrato una riduzione maggiore e statisticamente significativa ( $\pm$ SEM) della deposizione media di GL-3 nei capillari interstiziali ( $0,25\pm 0,10$ ; -39%) al mese 6 rispetto al placebo ( $+0,07 \pm 0,13$ ; +14%) ( $p=0,008$ ). Anche i pazienti randomizzati a placebo nella fase 1 e passati a Galafold al mese 6 (fase 2) hanno dimostrato riduzioni statisticamente significative delle inclusioni GL-3 dei capillari interstiziali al mese 12 ( $-0,33\pm 0,15$ ; -58%) ( $p=0,014$ ). Sono state osservate riduzioni di tipo qualitativo dei livelli di GL-3 in più tipi di cellule renali: podociti, cellule mesangiali e cellule endoteliali glomerulari, rispettivamente, dopo 12 mesi di trattamento con Galafold.

#### **Risultati clinici compositi**

Nello studio su pazienti pretrattati con ERT, l'analisi di un risultato clinico composito costituito da eventi renali, cardiaci, cerebrovascolari o decesso ha mostrato che la frequenza degli eventi riscontrata era del 29% per il gruppo di trattamento con Galafold rispetto al 44% per il gruppo ERT nell'arco di 18 mesi. La frequenza degli eventi nei pazienti trattati con Galafold nell'arco di 30 mesi (32%) era simile a quella del periodo di 18 mesi.

#### **Risultato riportato dai pazienti - Scala di valutazione dei sintomi gastrointestinali**

Nello studio su pazienti non trattati con ERT, le analisi della scala di valutazione dei sintomi gastrointestinali hanno dimostrato che il trattamento con Galafold era associato a miglioramenti statisticamente significativi ( $p<0,05$ ) rispetto al placebo dal valore basale al mese 6 per i pazienti con sintomi al basale per quanto riguarda la diarrea e relativamente al reflusso. Durante l'estensione in aperto, sono stati osservati miglioramenti statisticamente significativi ( $p<0,05$ ) dal basale per quanto riguarda la diarrea e l'indigestione, con tendenza al miglioramento relativamente alla stipsi.

#### **Popolazione pediatrica**

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Galafold in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica in terapia per la malattia di Fabry (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### **Assorbimento**

La biodisponibilità assoluta (AUC) di una dose singola di migalastat cloridrato di 150 mg per via orale o di una dose singola di infusione di 150 mg di 2 ore era circa del 75%. Dopo una singola dose di una soluzione di 150 mg di migalastat cloridrato per via orale, il tempo per il raggiungimento del picco di concentrazione plasmatica era di circa 3 ore. L'esposizione plasmatica a migalastat ( $\text{AUC}_{0-\infty}$ ) e la  $C_{\text{max}}$  hanno dimostrato aumenti proporzionali alla dose, per dosi di migalastat cloridrato da 50 mg a 1 250 mg per via orale.

Migalastat somministrato con un pasto ad alto contenuto di grassi oppure un'ora prima di un pasto ad alto contenuto di grassi o leggero oppure un'ora dopo un pasto leggero ha prodotto riduzioni significative dal 37% al 42% nell'esposizione totale media a migalastat ( $\text{AUC}_{0-\infty}$ ) e riduzioni dal 15% al 40% nell'esposizione di picco media a migalastat ( $C_{\text{max}}$ ) rispetto allo stato di digiuno (vedere paragrafo 4.2).

### **Distribuzione**

In volontari sani il volume di distribuzione ( $V_z/F$ ) di migalastat in seguito a dosi singole crescenti per via orale (25-675 mg migalastat HCl) variava da 77 a 133 L, indicando la buona distribuzione nei tessuti e il valore maggiore rispetto all'acqua corporea totale (42 litri). Non è stato riscontrato alcun legame evidente alle proteine plasmatiche dopo la somministrazione di [<sup>14</sup>C]-migalastat cloridrato nell'intervallo di concentrazione compreso tra 1 e 100  $\mu\text{M}$ .

### **Biotrasformazione**

In base a dati in vivo migalastat è un substrato per UGT, rappresentando una via di eliminazione minore. Migalastat non è un substrato per la glicoproteina-P (P-gP) *in vitro* e si ritiene improbabile che migalastat sia soggetto a interazioni farmaco-farmaco con il citocromo P450s. Uno studio farmacocinetico condotto su volontari maschi sani con 150 mg [<sup>14</sup>C]-migalastat HCl ha rivelato che il 99% della dose radiomarcata riscontrata nel plasma era costituito da migalastat invariato (77%) e metaboliti coniugati con 3-O-glucoronide deidrogenato, da M1 a M3 (13%). Il 9% circa della radioattività totale non è stato assegnato.

### **Eliminazione**

Uno studio di farmacocinetica condotto su volontari maschi sani con 150 mg [<sup>14</sup>C]-migalastat cloridrato ha rivelato che circa il 77% della dose radiomarcata è stata ritrovata nelle urine. Il 55% della dose è stata escreta come migalastat invariato e il 4% come metaboliti combinati M1, M2 e M3. Circa il 5% della radioattività totale del campione proveniva da componenti non assegnati. Circa il 20% della dose radiomarcata totale è stato escreto nelle feci, e l'unico componente misurato era il migalastat invariato.

In seguito a dosi singole ascendenti per via orale (25-675 mg migalastat cloridrato), non sono state riscontrate tendenze per la clearance, CL/F. Alla dose di 150 mg la CL/F era approssimativamente da 11 a 14 L/ora. In seguito alla somministrazione delle stesse dosi, l'emivita di eliminazione media ( $t_{1/2}$ ) variava tra 3 e 5 ore circa.

### **Popolazioni speciali**

#### **Pazienti con compromissione renale**

Galafold non è stato studiato in pazienti con malattia di Fabry con GFR inferiore a 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. In uno studio a dose singola con Galafold in soggetti non-Fabry con insufficienza renale di vario grado, le esposizioni erano maggiori di 4,3 volte in quelli con compromissione renale severa ( $<30 \text{ mL}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$ ).

#### **Pazienti con compromissione epatica**

Non sono stati condotti studi in soggetti con compromissione epatica. Sulla base delle vie metaboliche e delle vie di escrezione non si prevede che una funzionalità epatica ridotta possa influenzare la farmacocinetica di migalastat.

#### **Anziani (>65 anni)**

Gli studi clinici su Galafold hanno incluso un piccolo numero di pazienti di età pari o superiore a 65 anni. L'effetto dell'età è stato valutato in un'analisi farmacocinetica della popolazione sulla clearance di migalastat nel plasma, nella popolazione dello studio su pazienti non trattati con ERT. La differenza nella clearance tra i pazienti con malattia di Fabry di età  $\geq 65$  e quelli di età  $<65$  anni era del 20%, ma non è stata considerata clinicamente significativa.

#### **Sesso**

Le caratteristiche farmacocinetiche di migalastat non erano significativamente diverse tra maschi e femmine sia nei volontari sani sia nei pazienti con malattia di Fabry.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Gli studi non clinici suggeriscono che non vi siano pericoli specifici per l'uomo associati al trattamento con migalastat, sulla base degli studi a dose singola e a dose ripetuta, con l'eccezione di infertilità transitoria e completamente reversibile nei ratti maschi.

L'infertilità associata al trattamento con migalastat è stata riportata per esposizioni clinicamente rilevanti. È stata riscontrata la completa reversibilità dopo 4 settimane dalla sospensione della dose. Conclusioni simili sono state riscontrate in fase preclinica, in seguito a trattamento con altri iminozuccheri. Nello studio sulla tossicità embrionale fetale nel coniglio, sono stati osservati esiti tra cui morte embrionale-fetale, riduzione del peso fetale medio, ossificazione ritardata e incidenze lievemente aumentate di anomalie scheletriche minori solo con dosi associate a tossicità materna.

In uno studio sulla cancerogenicità su ratti di 104 settimane è stata

rilevata un'incidenza aumentata di adenoma degli isolotti pancreatici nei maschi, a dosi 19 volte maggiori rispetto all'esposizione (AUC) alla dose clinicamente efficace. Questo adenoma è un tumore spontaneo comune in ratti maschi nutriti *a volontà*. In assenza di riscontri analoghi nelle femmine, in assenza di riscontri in una batteria di test di genotossicità, in assenza di riscontri nello studio di cancerogenicità con ratti Tg.rasH2 e in assenza di reperti pancreatici preneoplastici in roditori o scimmie, questa osservazione nei ratti maschi non si considera legata al trattamento e la sua rilevanza per l'uomo è sconosciuta.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

#### Contenuto della capsula

Amido (mais) pregelatinizzato - Magnesio stearato

#### Involucro della capsula

Gelatina - Titanio diossido (E171) - Indigotina (E132)

#### Inchiostro da stampa

Gommalacca - Ossido di ferro nero - Potassio idrossido

### 6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

### 6.3 Periodo di validità

4 anni

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede condizioni di conservazione a particolari temperature. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister di PVC / PCTFE / PVC/AL.

Confezione di 14 capsule.

### 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Amicus Therapeutics Europe Limited

Block 1, Blanchardstown Corporate Park

Ballycoolin Road - Blanchardstown, Dublin

D15 AKK1 - Irlanda

Tel: +353 (0) 1 588 0836 - Fax: +353 (0) 1 588 6851

e-mail [info@amicusrx.co.uk](mailto:info@amicusrx.co.uk)

## 8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/15/1082/001

## 9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

26 maggio 2016

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Maggio 2020

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

### **Galafold 123 mg capsula rigida - uso orale - 14 capsule in blister (PVC/PCTFE/PVC/ALU)**

AIC n. 044884017/E

Classe di rimborsabilità: A/PHT

Regime di fornitura: medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, vendibile al pubblico su prescrizione di centri di riferimento indicati dalle Regioni per la cura delle malattie rare (RRL).

Prezzo al pubblico: € 28.056,80