

MONOGRAPHIE DE PRODUIT  
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

Pr **GALAFOLD**<sup>®</sup>

Capsules de migalastat

Capsules, 123 mg de migalastat (sous forme de chlorhydrate de migalastat), à prise orale

Chaperon pharmacologique de l'alpha-galactosidase A (alpha-Gal A)

Amicus Therapeutics Canada Inc.  
100 King Street West, Suite 1600  
1 First Canadian Place  
Toronto ON M5X 1G5  
Canada

Date d'approbation initiale :  
SEP 05, 2017

Date de révision :  
MAR 18, 2026

Importé et distribué par :  
Innomar Strategies  
8030 Esquesing Line  
Milton, ON  
L9T 6W3

Numéro de contrôle de la présentation : 301263

## RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

4 Posologie et Administration, 4.4 Administration	11/2024
---	---------

### TABLEAU DES MATIÈRES

<b>RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE</b>	<b>2</b>
<b>TABLEAU DES MATIÈRES</b>	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ</b>	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS</b>	<b>4</b>
1.1 Enfants et adolescents	4
1.2 Personnes âgées	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS</b>	<b>4</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</b>	<b>4</b>
4.1 Considérations posologiques	4
4.2 Dose recommandée et modification posologique	5
4.4 Administration	5
4.5 Dose oubliée	6
<b>5 SURDOSAGE</b>	<b>6</b>
<b>6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE</b>	<b>6</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</b>	<b>7</b>
7.1 Populations particulières	8
7.1.1 Femmes enceintes	8
7.1.2 Allaitement	8
7.1.3 Enfants et adolescents	8
7.1.4 Personnes âgées	8
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES</b>	<b>9</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables	9
8.2 Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques	9
8.2.1 Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques – Enfants et adolescents	13
8.3 Effets indésirables peu courants identifiés lors des essais cliniques	14

8.4	Résultats de laboratoire anormaux : hématologie, chimie clinique et autres données quantitatives .....	14
8.5	Effets indésirables post-commercialisation.....	14
<b>9</b>	<b>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....</b>	<b>15</b>
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	15
9.3	Interactions du médicament sur le comportement .....	15
9.4	Interactions médicament-médicament .....	15
9.5	Interactions médicament-aliment .....	15
9.6	Interactions médicament-plante médicinale .....	16
9.7	Interactions médicament-épreuves de laboratoire.....	16
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....</b>	<b>16</b>
10.1	Mode d'action.....	16
10.2	Pharmacodynamie .....	48
10.3	Pharmacocinétique.....	50
<b>11</b>	<b>ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT .....</b>	<b>52</b>
<b>12</b>	<b>INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....</b>	<b>53</b>
<b>PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES .....</b>		<b>53</b>
<b>13</b>	<b>RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....</b>	<b>53</b>
<b>14</b>	<b>ESSAIS CLINIQUES.....</b>	<b>54</b>
14.1	Conception de l'essai et aspects démographiques de l'étude .....	54
14.2	Résultats de l'étude .....	56
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE.....</b>	<b>59</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE .....</b>	<b>60</b>
<b>RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....</b>		<b>61</b>

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

### 1 INDICATIONS

GALAFOLD (capsules de migalastat) est indiqué dans :

- le traitement à long terme des adultes et adolescents de 12 ans ou plus qui ont reçu un diagnostic confirmé de maladie de Fabry (déficit en  $\alpha$ -galactosidase [ $\alpha$ -Gal A]) et qui sont porteurs d'une mutation de  $\alpha$ -Gal A dont la sensibilité a été établie par une épreuve in vitro (voir [10.1 Mode d'action – Tableau 5](#)).

#### 1.1 Enfants et adolescents

**De 12 à moins de 18 ans :** D'après les données envoyées et examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de GALAFOLD ont été démontrées dans la population pédiatrique âgés d'entre 12 ans et moins de 18 ans et pesant au moins 45 kg. Par conséquent, Santé Canada a autorisé une indication d'utilisation chez les adolescents (voir [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#), [7.1.3 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Enfants et adolescents](#) et [14.2 Résultats de l'étude, Population pédiatrique](#)).

**Moins de 12 ans :** L'utilisation de GALAFOLD n'a pas été autorisée chez les enfants de moins de 12 ans.

#### 1.2 Personnes âgées

**> 65 ans:** Les données tirées des études cliniques et de l'expérience laissent entendre que l'utilisation du produit au sein de la population gériatrique n'entraîne pas de différences en matière d'innocuité ou d'efficacité.

### 2 CONTRE-INDICATIONS

Migalastat est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la formulation de ce dernier, incluant les ingrédients non-médicinaux, ou à un composant du contenant. Pour connaître la liste complète des ingrédients, voir la section [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#) de la monographie.

### 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

#### 4.1 Considérations posologiques

- Le traitement par GALAFOLD doit être instauré et supervisé par des médecins spécialistes expérimentés dans le diagnostic et le traitement de la maladie de Fabry. Le traitement par GALAFOLD est indiqué uniquement pour les adultes et les adolescents de 12 ans ou plus atteints de la maladie de Fabry et porteurs d'une mutation de *GLA* sensible qui a été jugée, selon l'interprétation du médecin spécialiste, comme étant la cause de la maladie de Fabry (pathogène, probablement pathogène) dans le contexte clinique du patient. La consultation d'un spécialiste en génétique clinique est fortement recommandée dans le cas où l'importance clinique de la mutation ou du variant sensible du gène *GLA* est incertaine (VII, variant d'importance incertaine), ou si cette mutation pourrait être bénigne (ne cause pas la maladie de Fabry) (voir [10.1 Mode d'action](#)).

- GALAFOLD n'est pas indiqué et ne doit pas être utilisé chez les patients qui sont porteurs d'une mutation non sensible (voir [10.1 Mode d'action](#)). Son efficacité n'a pas été démontrée chez ces patients. GALAFOLD peut entraîner une perte nette d'activité de  $\alpha$ -Gal A chez les patients porteurs d'une mutation non sensible, ce qui pourrait potentiellement aggraver l'état pathologique.
- Il existe peu de données cliniques à l'appui de l'efficacité de GALAFOLD dans le traitement des patients atteints de la maladie de Fabry et porteurs d'une mutation sensible (voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#)). Les essais cliniques ont révélé une importante variation dans la réponse individuelle au traitement par GALAFOLD des patients porteurs d'une mutation sensible. Les patients doivent faire l'objet d'une évaluation pour vérifier la réponse au traitement ou l'échec thérapeutique lors de l'instauration du traitement par GALAFOLD ainsi que d'une surveillance périodique par la suite (tous les 6 mois ou plus fréquemment) pendant toute la durée du traitement (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Surveillance et épreuves de laboratoire](#)).
- GALAFOLD ne doit pas être utilisé en même temps qu'une enzymothérapie de substitution (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

#### 4.2 Dose recommandée et modification posologique

Le schéma posologique de GALAFOLD recommandé chez les patients âgés de 12 ans ou plus et pesant au moins 45 kg est de 123 mg de migalastat (1 capsule) pris aux deux jours à heure fixe. Une dose plus élevée ou un intervalle posologique plus court pourrait entraîner une perte d'efficacité, ce qui pourrait potentiellement aggraver l'état pathologique (voir [10.2 Pharmacodynamie – Études cliniques](#)).

##### *Personnes âgées (> 65 ans)*

Aucun ajustement posologique n'est à prévoir dans cette population (voir [10.3 Populations particulières et états pathologiques – Personnes âgées](#)).

##### *Patients souffrant d'insuffisance rénale*

GALAFOLD ne doit pas être utilisé chez les patients souffrant d'insuffisance rénale grave définie par un DFGe inférieur à 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Rénal](#) et [10.3 Pharmacocinétique – Populations et états pathologiques particuliers – Insuffisance\\_Renale](#)).

##### *Patients souffrant d'insuffisance hépatique*

Aucun ajustement de la posologie de GALAFOLD n'est à prévoir chez ces patients (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Hépatique/biliaire/pancréatique](#) et [10.3 Pharmacocinétique – Populations et états pathologiques particuliers – Insuffisance hépatique](#)).

##### *Enfants et adolescents*

###### *Adolescents âgés de 12 ans ou plus et pesant au moins 45 kg*

123 mg de migalastat (1 capsule) pris une fois tous les deux jours à heure fixe (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)).

###### *Enfants de moins de 12 ans ou adolescents pesant moins de 45 kg*

L'innocuité et l'efficacité de GALAFOLD chez les enfants de moins de 12 ans ou les adolescents pesant moins de 45 kg n'ont pas encore été établies. Il n'existe aucune donnée à ce sujet pour ce groupe d'âge.

#### 4.4 Administration

Pour usage par voie orale.

L'exposition au GALAFOLD diminue d'environ 40 % lorsqu'il est pris en mangeant et d'environ 60 % lorsqu'il est pris avec de la caféine (voir [9.5 Interactions médicament-aliment](#) et [10.3 Pharmacocinétique](#)).

– **Absorption**), et en conséquence, il doit être pris l'estomac vide. Aucun aliment ni caféine ne doivent être consommés pendant au moins 2 heures avant et 2 heures après la prise de GALAFOLD pour assurer une période minimale de jeûne de 4 heures.

De l'eau (nature, aromatisée, sucrée), des jus de fruits sans pulpe et des boissons gazeuses sans caféine peuvent être consommés pendant la période de jeûne de 4 heures.

GALAFOLD doit être pris un jour sur deux au même moment de la journée afin de garantir des bienfaits optimaux pour le patient.

Les capsules doivent être avalées entières. Elles ne doivent pas être coupées, écrasées ou mâchées.

#### 4.5 Dose oubliée

GALAFOLD ne doit pas être pris 2 jours de suite. En cas d'omission de la dose complète d'une journée, le patient ne doit prendre la dose de GALAFOLD omise que si moins de 12 heures se sont écoulées depuis l'heure habituelle de prise de la dose. Si plus de 12 heures se sont écoulées, le patient doit recommencer à prendre GALAFOLD au jour et à l'heure initialement prévus pour la dose suivante, en suivant le schéma posologique d'une prise tous les deux jours.

## 5 SURDOSAGE

En cas de surdosage, une prise en charge médicale générale est recommandée. Les maux de tête et les étourdissements sont les effets indésirables les plus fréquemment rapportés aux doses de GALAFOLD pouvant atteindre 1 250 mg et 2 000 mg, respectivement.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

## 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 1 Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Capsule dure à libération immédiate et contenant 123 mg de migalastat (équivalent à 150 mg de chlorhydrate de migalastat)	Encre d'imprimerie noire, gélatine, carmin d'indigo (bleu FD&C n° 2), stéarate de magnésium, amidon (de maïs) prégélatinisé et dioxyde de titane.

GALAFOLD se présente sous forme de capsule dure à libération immédiate, à prendre par voie orale; la capsule est de taille 2 avec coiffe bleu opaque et corps blanc opaque portant le code d'identification « A1001 » en noir.

GALAFOLD® est fourni en paquet de 14 capsules conditionnées dans une bande alvéolée composée de polychlorure de vinyle (PVC)/polychlorotrifluoroéthylène (PCTFE) et d'une pellicule d'aluminium scellée à la chaleur par un enduit d'acrylique de vinyle. Les bandes alvéolées sont encastrées dans un emballage

secondaire de carton pour former une plaquette alvéolée.

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Généralités

GALAFOLD n'est pas indiqué et ne doit pas être utilisé chez les patients qui sont porteurs d'une mutation non sensible (voir [10.1 Mode d'action](#)). GALAFOLD peut entraîner une perte nette d'activité de  $\alpha$ -Gal A chez les patients porteurs d'une mutation non sensible, ce qui pourrait potentiellement aggraver l'état pathologique.

Le patient doit être informé de respecter rigoureusement le schéma posologique recommandé pour GALAFOLD (une capsule de 123 mg de migalastat tous les deux jours). Une dose plus élevée ou un intervalle posologique plus court pourrait entraîner une perte d'efficacité, ce qui pourrait potentiellement aggraver l'état pathologique (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

GALAFOLD ne doit pas être utilisé en même temps qu'une enzymothérapie de substitution (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)). Une quantité limitée de données indiquent que l'administration concomitante d'une dose unique de GALAFOLD et d'une enzymothérapie de substitution normale par perfusion multiplie jusqu'à 5 fois l'exposition à l'agalsidase (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

### Hépatique/biliaire/pancréatique

L'innocuité et l'efficacité de GALAFOLD n'ont pas été analysées chez les sujets souffrant d'insuffisance hépatique. Aucun ajustement posologique de GALAFOLD n'est à prévoir dans cette population (voir [4.2 Dose recommandée et modification posologique – Patients souffrant d'insuffisance hépatique](#) et [10.3 Pharmacocinétique – Populations et états pathologiques particuliers – Insuffisance hépatique](#)).

### Surveillance et analyses de laboratoire

L'évaluation de la fonction rénale est recommandée avant l'instauration du traitement par GALAFOLD. GALAFOLD ne doit pas être utilisé chez les patients souffrant d'insuffisance rénale grave définie par un DFGe inférieur à 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Les essais cliniques ont révélé une importante variation dans la réponse individuelle à GALAFOLD des patients porteurs d'une mutation sensible. Par conséquent, il est recommandé de surveiller la fonction rénale, les paramètres échocardiographiques et les marqueurs biochimiques (lyso-Gb<sub>3</sub> plasmatique ou GL-3 urinaire) avant l'instauration d'un traitement par GALAFOLD et périodiquement par la suite (tous les 6 mois ou plus fréquemment). Une augmentation du lyso-Gb<sub>3</sub> plasmatique ou du GL-3 urinaire pendant le traitement par GALAFOLD peut constituer un signe d'échec du traitement. En cas de dégradation significative de l'état clinique, le traitement par GALAFOLD doit être interrompu, une évaluation clinique approfondie doit être mise en œuvre et d'autres options de traitement doivent être envisagées.

### Rénal

GALAFOLD ne doit pas être utilisé chez les patients souffrant d'insuffisance rénale grave, définie par un débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) inférieur à 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, en raison d'une augmentation importante de l'exposition au migalastat et de la demi-vie de celui-ci. Cela peut entraîner une perte nette d'activité de  $\alpha$ -Gal A, ce qui pourrait potentiellement aggraver l'état pathologique (voir [4.2 Dose recommandée et modification posologique – Patients souffrant d'insuffisance rénale](#) et [10.3 Pharmacocinétique – Populations et états pathologiques particuliers – Insuffisance rénale](#)).

Dans les études cliniques, aucune baisse de la protéinurie n'a été observée chez les patients traités par GALAFOLD.

## **Santé reproductive : potentiel des femmes et des hommes**

- **Fertilité**

Les effets de GALAFOLD sur la fertilité humaine n'ont pas été étudiés. Une infertilité chez les rats mâles associée au traitement par migalastat a été observée à un taux d'exposition inférieur au taux d'exposition pertinent sur le plan clinique. Une réversibilité complète a été observée après une période de récupération de 4 semaines sans traitement (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)). GALAFOLD n'a pas eu d'effet sur la fertilité des rates femelles.

### **7.1 Populations particulières**

#### **7.1.1 Femmes enceintes**

GALAFOLD ne doit pas être utilisé chez les femmes enceintes et n'est pas recommandé chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

Des études non cliniques menées sur des rates gestantes ont montré que le migalastat pouvait traverser la barrière placentaire.

Chez les lapines gestantes, une toxicité développementale a été observée à des doses toxiques pour la mère et s'est manifestée par une hausse liée à la dose de la mortalité embryofœtale, une baisse du poids fœtal moyen, un retard d'ossification et une légère hausse de la fréquence d'autres anomalies squelettiques mineures (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

#### **7.1.2 Allaitement**

GALAFOLD ne doit pas être utilisé chez les femmes qui allaitent. On ignore si GALAFOLD est excrété dans le lait humain. La prudence est de rigueur étant donné que de nombreux médicaments peuvent être excrétés dans le lait humain.

Des études non cliniques ont montré que le migalastat était excrété dans le lait de rates en lactation. De ce fait, le risque d'exposition du nourrisson allaité au migalastat ne peut être écarté.

#### **7.1.3 Enfants et adolescents**

Santé Canada ne dispose d'aucune donnée pour les enfants de 0 à 11 ans ou pour les patients âgés de 12 ans ou plus pesant moins de 45 kg; par conséquent, l'indication d'utilisation chez les enfants de moins de 12 ans ou les adolescents pesant moins de 45 kg n'est pas autorisée par Santé Canada. Voir [1 INDICATIONS](#) et [10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers – Enfants et adolescents](#).

#### **7.1.4 Personnes âgées**

Les études cliniques portant sur GALAFOLD comprenaient un petit nombre de patients âgés de 65 ans ou plus.

## 8 EFFETS INDÉSIRABLES

### 8.1 Aperçu des effets indésirables

L'effet indésirable le plus fréquent signalé dans le cadre des essais cliniques sur le migalastat était les maux de tête, ressentis par  $\geq 10\%$  des patients ayant reçu GALAFOLD.

### 8.2 Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Le profil d'innocuité de GALAFOLD a été évalué dans le cadre de deux essais cliniques de phase 3 :

- Une étude à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo portant sur des patients atteints de la maladie de Fabry supposés porteurs d'une mutation du gène *GLA* sensible au migalastat (selon une analyse préliminaire in vitro) et n'ayant jamais reçu d'enzymothérapie de substitution (essai chez les patients naïfs d'ETS) (Tableau 2);
- Une étude ouverte à répartition aléatoire portant sur des patients atteints de la maladie de Fabry qu'on prédisait porteurs d'une mutation du gène *GLA* sensible au migalastat et qui avaient préalablement reçu une enzymothérapie de substitution (essai chez les patients déjà traités par ETS) (Tableau 3).

**Tableau 2** Fréquence des réactions indésirables au médicament rapportées par  $\geq 1\%$  des patients traités par GALAFOLD comparativement au placebo sur une période allant jusqu'à 6 mois dans le cadre d'une étude à double insu (essai sans enzymothérapie de substitution)

Classe de système organique/terme privilégié	GALAFOLD 123 mg tous les deux jours † N = 34 n (%)‡	Placebo† N = 33 n (%)‡
<b>Affections de l'oreille et du labyrinthe</b>		
Vertiges	1 (2,9 %)	1 (3,0 %)
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>		
Diarrhée	2 (5,9 %)	0
Sécheresse de la bouche	2 (5,9 %)	1 (3,0 %)
Nausées	2 (5,9 %)	0
Constipation	1 (2,9 %)	1 (3,0 %)
Défécation impérieuse	1 (2,9 %)	0

<b>Classe de système organique/terme privilégié</b>	<b>GALAFOLD 123 mg tous les deux jours † N = 34 n (%)‡</b>	<b>Placebo† N = 33 n (%)‡</b>
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>		
Inflammation	1 (2,9 %)	0
<b>Infections et infestations</b>		
Rhinopharyngite	6 (18 %)	2 (6,0 %)
<b>Lésions, intoxications et complications liées aux interventions</b>		
Surdosage	1 (2,9 %)	0
<b>Investigations</b>		
Prise de poids	2 (5,9 %)	0
Hausse de la tension artérielle	1 (2,9 %)	0
<b>Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif</b>		
Torticolis	2 (5,9 %)	0
Spasmes musculaires	1 (2,9 %)	1 (3,0 %)
Myalgie	1 (2,9 %)	0
<b>Troubles du système nerveux</b>		
Paresthésie	2 (5,9 %)	0
Étourdissements	1 (2,9 %)	0
Céphalées	1 (2,9 %)	3 (9,1 %)
Hyperesthésie	1 (2,9 %)	0
Hypoesthésie	1 (2,9 %)	0
<b>Troubles psychiatriques</b>		
Dépression	1 (2,9 %)	0
Insomnie	1 (2,9 %)	1 (3,0 %)
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>		
Épistaxis	2 (5,9 %)	1 (3,0 %)
Toux	3 (9 %)	0
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>		

<b>Classe de système organique/terme privilégié</b>	<b>GALAFOLD 123 mg tous les deux jours † N = 34 n (%)‡</b>	<b>Placebo† N = 33 n (%)‡</b>
Éruptions cutanées	1 (2,9 %)	0

†Une fois tous les deux jours

‡ Les pourcentages sont calculés en fonction du nombre total de patients traités à l'aide de la même dose et du même schéma posologique.

**Tableau 3** Fréquence des réactions indésirables au médicament rapportées par ≥ 1 % des patients traités par GALAFOLD comparativement à l'enzymothérapie de substitution (ETS) sur une période allant jusqu'à 18 mois dans le cadre d'une étude ouverte (essai avec enzymothérapie de substitution)

<b>Classe par système et organe/terme privilégié</b>	<b>GALAFOLD 123 mg tous les deux jours † N = 36 n (%)‡</b>	<b>Enzymothérapie de substitution N = 21 n (%)‡</b>
<b>Troubles cardiaques</b>		
Palpitations	1 (2,8 %)	0
<b>Affections oculaires</b>		
Prurit oculaire	1 (2,8 %)	0
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>		
Diarrhée	3 (8,3 %)	0
Douleur abdominale	2 (5,6 %)	0
Dyspepsie	2 (5,6 %)	0
Nausées	2 (5,6 %)	0
Modification des habitudes intestinales	1 (2,8 %)	0
Sécheresse de la bouche	1 (2,8 %)	1 (4,8 %)
Syndrome du côlon irritable	1 (2,8 %)	0
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>		
Fatigue	1 (2,8 %)	1 (4,8 %)
Syndrome pseudo-grippal	1 (2,8 %)	0
Gonflement localisé	1 (2,8 %)	0
Œdème périphérique	1 (2,8 %)	0
Pyrexie	1 (2,8 %)	0

<b>Classe par système et organe/terme privilégié</b>	<b>GALAFOLD 123 mg tous les deux jours † N = 36 n (%)‡</b>	<b>Enzymothérapie de substitution N = 21 n (%)‡</b>
<b>Investigations</b>		
Hausse de la créatine phosphokinase sanguine	2 (5,6 %)	0
Hausse de la bilirubine sanguine	1 (2,8 %)	0
Hausse de la température corporelle	1 (2,8 %)	0
Résultats anormaux aux tests de la fonction hépatique	1 (2,8 %)	0
Perte de poids	1 (2,8 %)	0
Prise de poids	1 (2,8 %)	0
Baisse du nombre de globules blancs	1 (2,8 %)	0
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>		
Hypoglycémie	1 (2,8 %)	0
<b>Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif</b>		
Douleur sur le flanc	1 (2,8 %)	0
Douleur musculosquelettique dans la poitrine	1 (2,8 %)	0
Myalgie	1 (2,8 %)	0
Douleur aux extrémités	1 (2,8 %)	0
<b>Troubles du système nerveux</b>		
Céphalées	6 (16,7 %)	0
Étourdissements	2 (5,6 %)	0
Ataxie	1 (2,8 %)	0
Paresthésie	1 (2,8 %)	0
<b>Troubles psychiatriques</b>		
Troubles du sommeil	1 (2,8 %)	0
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>		
Dyspnée	1 (2,8 %)	0
Rhinorrhée	1 (2,8 %)	0

Classe par système et organe/terme privilégié	GALAFOLD 123 mg tous les deux jours † N = 36 n (%)‡	Enzymothérapie de substitution N = 21 n (%)‡
<b>Troubles de la peau et du tissu sous-cutané</b>		
Hyperhidrose	1 (2,8 %)	0
Sueurs nocturnes	1 (2,8 %)	0
Prurit	1 (2,8 %)	0
Psoriasis	1 (2,8 %)	0
Éruptions cutanées	1 (2,8 %)	0

†Une fois tous les deux jours

‡Les pourcentages sont calculés en fonction du nombre total de patients traités à l'aide de la même dose et du même schéma posologique.

Les patients ayant terminé la période de traitement de 18 mois dans l'essai chez les patients déjà traités par ETS étaient admissibles à recevoir le traitement par GALAFOLD dans le cadre d'une période de prolongation ouverte facultative de 12 mois. Il y a eu 11 nouvelles déclarations de réactions indésirables au médicament entre les mois 18 et 30 de l'étude parmi les 51 patients qui ont continué de recevoir GALAFOLD ou qui sont passés de l'ETS à GALAFOLD durant la période de prolongation ouverte de 12 mois : douleur, faim, malaise abdominal, migraine, névralgie, protéinurie, sensation de chaleur, spasmes musculaires, tremblements, vertiges et vomissements. Ces réactions ont chacune été rapportées chez un seul patient (2 %) sauf les spasmes musculaires qui ont été signalés chez deux patients (4 %). En général, il n'y a eu aucun changement significatif dans la nature ou la fréquence des réactions indésirables observées entre les mois 18 et 30.

Les réactions indésirables au médicament signalées durant le traitement de longue durée par GALAFOLD (durée moyenne de traitement d'environ 43 mois, n = 85) étaient généralement compatibles avec celles signalées pendant le traitement de courte durée. En plus des réactions indésirables au médicament énumérées dans le [Tableau 2](#) et le [Tableau 3](#) et de celles signalées lors de la prolongation ouverte de 12- mois de l'essai chez les patients déjà traités par ETS, les réactions indésirables au médicament suivantes ont aussi été rapportées : agressivité, alopecie, arthralgie, baisse du débit de filtration glomérulaire, bouffées de chaleur, calculs biliaires, carence en vitamine D, dilatation biliaire, dorsalgie, douleur à la poitrine, douleur dans la partie supérieure de l'abdomen, éternuements, faiblesse musculaire, fibrillation auriculaire, goitre, hématochézie, impatience, infection urinaire, ischémie myocardique, malaise à la poitrine, sécheresse des muqueuses, trouble du mouvement, vitiligo. Ces réactions ont chacune été rapportées chez un seul patient (1 % pour chacune) sauf la baisse du débit de filtration glomérulaire, la carence en vitamine D et l'infection urinaire qui ont chacune été signalées chez deux patients (2 % pour chacune).

### 8.2.1 Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques – Enfants et adolescents

L'évaluation de l'innocuité chez 21 adolescents (âgés de 12 à moins de 18 ans et pesant au moins 45 kg) est fondée sur des données d'innocuité recueillies sur une période de 1 an dans le cadre de l'étude

ouverte AT1001-020, au cours de laquelle les patients ont reçu le même schéma posologique que les adultes (voir [14.2 Résultats de l'étude](#)). Les effets indésirables survenus chez les patients adolescents étaient comparables à ceux observés dans les études menées chez les patients adultes.

### **8.3 Effets indésirables peu courants identifiés lors des essais cliniques**

Les réactions indésirables au médicament qui ont été rapportées dans les essais cliniques chez moins de 1 % des patients dans le cadre d'une analyse combinée des patients traités par GALAFOLD dans les deux essais cliniques de phase 3 (l'essai chez les patients naïfs d'ETS et l'essai chez les patients déjà traités par ETS) sur une période allant jusqu'à 24 mois et qui n'apparaissent ni dans le [Tableau 2](#) ni dans le [Tableau 3](#) étaient les suivantes :

**Affections oculaires** : baisse d'acuité visuelle, prurit oculaire

**Affections gastro-intestinales** : douleur dans la partie supérieure de l'abdomen, incontinence fécale, malaise abdominal, vomissements

**Troubles généraux et anomalies au site d'administration** : douleur, faim, sensation de chaleur

**Affections hépatobiliaires** : lésion hépatocellulaire

**Investigations** : baisse du calcium sanguin, hausse du cholestérol sanguin

**Troubles métaboliques et nutritionnels** : diminution de l'appétit

**Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif** : contractions musculaires

**Affections du système nerveux** : migraine, névralgie, somnolence, tremblements, trouble de la mémoire, trouble de l'équilibre

**Affections du rein et des voies urinaires** : pollakiurie

**Affections de la peau et du tissu sous-cutané** : érythème

**Affections vasculaires** : hypertension systolique

### **8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologie, chimie clinique et autres données quantitatives**

#### **Résultats de l'étude clinique**

Hausse de la créatine phosphokinase sanguine, Résultats anormaux aux tests de la fonction hépatique, Hausse de la bilirubine sanguine, Hausse du cholestérol sanguin, Baisse du calcium sanguin, Baisse de la numération leucocytaire; toutes ces réactions sont survenues à une fréquence  $\geq 1$  %.

### **8.5 Effets indésirables post-commercialisation**

L'effet indésirable suivant a été identifié au cours de l'utilisation post-commercialisation. Étant donné que cet effet est signalé volontairement par une population de taille indéterminée, il n'est pas toujours possible d'estimer de manière fiable sa fréquence ou d'établir une relation de cause à effet avec l'exposition au médicament.

**Affections de la peau et du tissu sous-cutané** : œdème de Quincke

## 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

GALAFOLD n'est pas destiné à être utilisé en association avec une enzymothérapie de substitution.

GALAFOLD multiplie jusqu'à 5 fois l'exposition à l'agalsidase.

### 9.3 Interactions du médicament sur le comportement

L'effet de GALAFOLD sur la capacité à conduire un véhicule ou à utiliser de la machinerie n'a pas été établi.

Aucune étude n'a évalué les effets du tabagisme, des habitudes alimentaires ou de l'alcool sur les paramètres pharmacocinétiques de GALAFOLD.

### 9.4 Interactions médicament-médicament

Les médicaments apparaissant dans [Tableau 4](#) sont fondés sur des exposés de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur les interactions potentielles en raison de l'ampleur ou de la gravité anticipée de l'interaction (ceux qui ont été identifiés comme contre-indiqués).

**Tableau 4 Interactions médicament-médicament établies ou potentielles**

Nom propre/ Nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
agalsidase	EC	Une dose unique de GALAFOLD multiplie jusqu'à 5 fois l'exposition à l'agalsidase. L'agalsidase n'a aucun effet sur les paramètres pharmacocinétiques du migalastat.	GALAFOLD n'est pas destiné à être utilisé en association avec une enzymothérapie de substitution.

EC = ESSAIS CLINIQUES

D'après les données in vitro, le migalastat n'est pas un inducteur du CYP1A2, du CYP2B6 ou du CYP3A4. En outre, le migalastat n'est pas un inhibiteur ni un substrat du CYP1A2, du CYP2A6, du CYP2B6, du CYP2C8, du CYP2C9, du CYP2C19, du CYP2D6, du CYP2E1 ou du CYP3A4/5. Le migalastat n'est pas un substrat de MDR1 ou de BCRP, et il n'est pas un inhibiteur des transporteurs d'efflux humains BCRP, MDR1 ou BSEP. Le migalastat n'est pas non plus un substrat de MATE1, de MATE2-K, d'OAT1, d'OAT3 ou d'OCT2, ni un inhibiteur des transporteurs d'influx humains OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 ou MATE2-K.

### 9.5 Interactions médicament-aliment

La consommation d'aliments influence les paramètres pharmacocinétiques du migalastat. L'exposition à

GALAFOLD est réduite d'environ 40 % lorsqu'il est pris en mangeant (voir [10.3 Pharmacocinétique – Absorption – Effet des aliments](#)).

L'administration conjointe de GALAFOLD et de caféine diminue l'exposition systémique au migalastat (ASC et  $C_{max}$ ), ce qui peut réduire l'efficacité de GALAFOLD (voir [10.3 Pharmacocinétique - Absorption - Effet des boissons](#)). Il faut éviter de prendre GALAFOLD en même temps que de la caféine au moins 2 heures avant et 2 heures après la prise de GALAFOLD (voir [4.4 Administration](#)).

## 9.6 Interactions médicament- plante médicinale

Aucune étude n'a évalué les effets de produits à base de plantes sur les paramètres pharmacocinétiques du migalastat.

## 9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Les interactions avec des tests de laboratoire n'ont pas été établies.

# 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

## 10.1 Mode d'action

La maladie de Fabry est un trouble de stockage lysosomal lié au chromosome X causé par la mutation du gène codant pour l'hydrolase lysosomale appelée  $\alpha$ -galactosidase A ( $\alpha$ -Gal A). Plus de 800 mutations différentes du gène  $\alpha$ -Gal A ont été rapportées chez les patients atteints de la maladie de Fabry. Plus de 60 % de ces mutations sont de type faux-sens et entraînent la substitution d'un seul acide aminé. Bon nombre des protéines mutées ont une activité catalytique complète ou partielle mais sont instables sur le plan structural, ce qui réduit leur quantité dans les lysosomes pour permettre la dégradation du GL-3 et d'autres substrats lipidiques. L'instabilité protéique varie énormément entre les différentes formes mutantes de la protéine  $\alpha$ -Gal A.

Le migalastat est un analogue du galactose terminal de GL-3 qui agit comme inhibiteur spécifique compétitif puissant et réversible de la  $\alpha$ -Gal A humaine. Il est également un stabilisateur structural spécifique de la forme sauvage et de nombreuses formes mutantes de la  $\alpha$ -Gal A. Les effets biochimiques et cliniques nets du migalastat chez les patients atteints de la maladie de Fabry se manifestent initialement par l'accumulation intracellulaire de l'enzyme  $\alpha$ -Gal A stabilisée et inhibée par le migalastat, suivie par le rétablissement de l'activité de la  $\alpha$ -Gal A accumulée après la baisse de la concentration de migalastat à un taux sub-inhibiteur en raison de son élimination pharmacocinétique. L'efficacité du migalastat dépend d'une hausse nette de l'activité de la  $\alpha$ -Gal A découlant d'une accumulation suffisamment élevée de l'enzyme inhibée par le migalastat et d'une période adéquate de rétablissement de l'activité enzymatique pendant l'intervalle posologique.

Le génotype de  $\alpha$ -Gal A détermine la nature et l'ampleur de la réponse clinique à GALAFOLD chez les patients atteints de la maladie de Fabry. Dans le cas des génotypes sensibles, le degré d'accumulation de la protéine  $\alpha$ -Gal A induite par le migalastat peut varier considérablement. Par conséquent, la réponse à GALAFOLD peut différer selon la mutation sensible en cause. Dans le cas des génotypes non sensibles, GALAFOLD peut entraîner une perte nette d'activité de  $\alpha$ -Gal A, ce qui pourrait potentiellement aggraver l'état pathologique.

GALAFOLD est indiqué uniquement chez les patients atteints de la maladie de Fabry et porteurs d'une des mutations sensibles énumérées dans le [Tableau 5](#). La détermination qu'une mutation est sensible se fait à l'aide d'une épreuve in vitro validée selon les bonnes pratiques de laboratoire (BPL) (voir

## 10.2 Pharmacodynamie – Variants sensibles à GALAFOLD).

La prévisibilité de l'ampleur des résultats cliniques basés sur l'épreuve dans des cellules HEK-293 validée selon les BPL est limitée. L'inclusion des mutations du gène *GLA* dans le [Tableau 5](#) ne reflète pas l'interprétation de leur pertinence clinique dans la maladie de Fabry. Le fait qu'une mutation sensible donnée du gène *GLA* chez un patient atteint de la maladie de Fabry soit responsable de la maladie ou non doit être déterminé avant l'instauration du traitement par un spécialiste en génétique clinique qui a de l'expérience dans le diagnostic et le traitement de la maladie de Fabry. La consultation d'un spécialiste en génétique clinique est fortement recommandée dans le cas où la pertinence clinique de la mutation ou du variant *GLA* sensible est incertaine (VPI, variant de pertinence incertaine) ou que cette mutation serait bénigne (ne cause pas la maladie de Fabry) (voir [4.1 Considérations posologiques](#)).

Des études cliniques de phase 3 ont été menées sur des patients atteints de la maladie de Fabry qui étaient dans l'ensemble porteurs de 43 des mutations sensibles énumérées dans le [Tableau 5](#).

Si une double mutation est présente sur le même chromosome (hommes et femmes), ce patient est sensible si la double mutation est présente dans une seule entrée du [Tableau 5](#) (p. ex., D55V/Q57L). Si une double mutation est présente sur des chromosomes différents (seulement chez les femmes), cette patiente est sensible si l'une ou l'autre des mutations individuelles est présente dans le [Tableau 5](#).

**Tableau 5 Variants du gène *GLA* sensibles à GALAFOLD selon le test in vitro**

Modification nucléotidique (longue)	Modification nucléotidique (courte)	Modification de la séquence protéique (code à une lettre)
c.7C>G	c.C7G	p.(L3V)
c.8T>C	c.T8C	p.(L3P)
c.[11G>T; 620A>C]	c.G11T/A620C	p.(R4M/Y207S)
c.13A>G	c.A13G	p.(N5D)
c.15C>G	c.C15G	p.(N5K)
c.16C>A	c.C16A	p.(P6T)
c.16C>T	c.C16T	p.(P6S)
c.17C>A	c.C17A	p.(P6Q)
c.17C>G	c.C17G	p.(P6R)
c.17C>T	c.C17T	p.(P6L)
c.19G>A	c.G19A	p.(E7K)
c.20A>T	c.A20T	p.(E7V)
c.21A>T	c.A21T	p.(E7D)
c.22C>A	c.C22A	p.(L8I)
c.23T>A	c.T23A	p.(L8Q)
c.23T>C	c.T23C	p.(L8P)
c.25C>T	c.C25T	p.(H9Y)
c.26A>G	c.A26G	p.(H9R)
c.26A>T	c.A26T	p.(H9L)
c.27T>A	c.T27A	p.(H9Q)
c.28C>A	c.C28A	p.(L10M)
c.28C>G	c.C28G	p.(L10V)
c.29T>A	c.T29A	p.(L10Q)
c.29T>C	c.T29C	p.(L10P)
c.29T>G	c.T29G	p.(L10R)
c.31G>A	c.G31A	p.(G11S)
c.31G>C	c.G31C	p.(G11R)
c.31G>T	c.G31T	p.(G11C)
c.32G>A	c.G32A	p.(G11D)
c.32G>T	c.G32T	p.(G11V)
c.34T>A	c.T34A	p.(C12S)
c.34T>C	c.T34C	p.(C12R)
c.34T>G	c.T34G	p.(C12G)
c.35G>A	c.G35A	p.(C12Y)
c.37G>A	c.G37A	p.(A13T)
c.37G>C	c.G37C	p.(A13P)
c.38C>A	c.C38A	p.(A13E)
c.38C>G	c.C38G	p.(A13G)
c.40C>G	c.C40G	p.(L14V)
c.40C>T	c.C40T	p.(L14F)
c.41T>A	c.T41A	p.(L14H)
c.43G>A	c.G43A	p.(A15T)
c.44C>G	c.C44G	p.(A15G)
c.49C>A	c.C49A	p.(R17S)
c.49C>G	c.C49G	p.(R17G)

Modification nucléotidique (longue)	Modification nucléotidique (courte)	Modification de la séquence protéique (code à une lettre)
c.49C>T	c.C49T	p.(R17C)
c.50G>A	c.G50A	p.(R17H)
c.50G>C	c.G50C	p.(R17P)
c.52T>A	c.T52A	p.(F18I)
c.53T>G	c.T53G	p.(F18C)
c.54C>G	c.C54G	p.(F18L)
c.58G>C	c.G58C	p.(A20P)
c.59C>A	c.C59A	p.(A20D)
c.59C>G	c.C59G	p.(A20G)
c.62T>A	c.T62A	p.(L21H)
c.64G>A	c.G64A	p.(V22I)
c.64G>C	c.G64C	p.(V22L)
c.64G>T	c.G64T	p.(V22F)
c.65T>C	c.T65C	p.(V22A)
c.65T>G	c.T65G	p.(V22G)
c.67T>A	c.T67A	p.(S23T)
c.67T>C	c.T67C	p.(S23P)
c.70T>C ou c.70T>A	c.T70C ou c.T70A	p.(W24R)
c.[70T>A; 1255A>G]	c.T70A/A1255G	p.(W24R/N419D)
c.70T>G	c.T70G	p.(W24G)
c.71G>C	c.G71C	p.(W24S)
c.72G>C ou c.72G>T	c.G72C ou c.G72T	p.(W24C)
c.73G>C	c.G73C	p.(D25H)
c.77T>A	c.T77A	p.(I26N)
c.79C>A	c.C79A	p.(P27T)
c.79C>G	c.C79G	p.(P27A)
c.79C>T	c.C79T	p.(P27S)
c.80C>T	c.C80T	p.(P27L)
c.82G>C	c.G82C	p.(G28R)
c.82G>T	c.G82T	p.(G28W)
c.83G>A	c.G83A	p.(G28E)
c.85G>C	c.G85C	p.(A29P)
c.86C>A	c.C86A	p.(A29D)
c.86C>G	c.C86G	p.(A29G)
c.86C>T	c.C86T	p.(A29V)
c.88A>G	c.A88G	p.(R30G)
c.94C>A	c.C94A	p.(L32M)
c.94C>G	c.C94G	p.(L32V)
c.95T>A	c.T95A	p.(L32Q)
c.95T>C	c.T95C	p.(L32P)
c.95T>G	c.T95G	p.(L32R)
c.97G>C	c.G97C	p.(D33H)
c.97G>T	c.G97T	p.(D33Y)
c.98A>C	c.A98C	p.(D33A)
c.98A>G	c.A98G	p.(D33G)
c.98A>T	c.A98T	p.(D33V)
c.99C>G	c.C99G	p.(D33E)

<b>Modification nucléotidique (longue)</b>	<b>Modification nucléotidique (courte)</b>	<b>Modification de la séquence protéique (code à une lettre)</b>
c.100A>C	c.A100C	p.(N34H)
c.100A>G	c.A100G	p.(N34D)
c.101A>C	c.A101C	p.(N34T)
c.101A>G	c.A101G	p.(N34S)
c.102T>G ou c.102T>A	c.T102G ou c.T102A	p.(N34K)
c.103G>C ou c.103G>A	c.G103C ou c.G103A	p.(G35R)
c.104G>A	c.G104A	p.(G35E)
c.104G>C	c.G104C	p.(G35A)
c.104G>T	c.G104T	p.(G35V)
c.106T>A	c.T106A	p.(L36M)
c.106T>G	c.T106G	p.(L36V)
c.107T>C	c.T107C	p.(L36S)
c.107T>G	c.T107G	p.(L36W)
c.108G>C ou c.108G>T	c.G108C ou c.G108T	p.(L36F)
c.109G>A	c.G109A	p.(A37T)
c.109G>T	c.G109T	p.(A37S)
c.110C>A	c.C110A	p.(A37E)
c.110C>G	c.C110G	p.(A37G)
c.110C>T	c.C110T	p.(A37V)
c.112A>G	c.A112G	p.(R38G)
c.112A>T	c.A112T	p.(R38W)
c.113G>T	c.G113T	p.(R38M)
c.114G>C	c.G114C	p.(R38S)
c.115A>G	c.A115G	p.(T39A)
c.115A>T	c.A115T	p.(T39S)
c.116C>A	c.C116A	p.(T39K)
c.116C>G	c.C116G	p.(T39R)
c.116C>T	c.C116T	p.(T39M)
c.121A>G	c.A121G	p.(T41A)
c.122C>A	c.C122A	p.(T41N)
c.122C>G	c.C122G	p.(T41S)
c.122C>T	c.C122T	p.(T41I)
c.124A>C ou c.124A>T	c.A124C ou c.A124T	p.(M42L)
c.124A>G	c.A124G	p.(M42V)
c.125T>A	c.T125A	p.(M42K)
c.125T>C	c.T125C	p.(M42T)
c.125T>G	c.T125G	p.(M42R)
c.126G>A ou c.126G>C ou c.126G>T	c.G126A ou c.G126C ou c.G126T	p.(M42I)
c.128G>C	c.G128C	p.(G43A)
c.133C>A	c.C133A	p.(L45M)
c.133C>G	c.C133G	p.(L45V)
c.136C>A	c.C136A	p.(H46N)
c.136C>G	c.C136G	p.(H46D)
c.137A>C	c.A137C	p.(H46P)
c.138C>G	c.C138G	p.(H46Q)
c.142G>C	c.G142C	p.(E48Q)
c.143A>C	c.A143C	p.(E48A)

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

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

Modification nucléotidique (longue)	Modification nucléotidique (courte)	Modification de la séquence protéique (code à une lettre)
c.226A>G	c.A226G	p.(M76V)
c.227T>C	c.T227C	p.(M76T)
c.229G>A	c.G229A	p.(V77I)
c.229G>C	c.G229C	p.(V77L)
c.232T>C	c.T232C	p.(S78P)
c.233C>T	c.C233T	p.(S78L)
c.235G>A	c.G235A	p.(E79K)
c.235G>C	c.G235C	p.(E79Q)
c.236A>C	c.A236C	p.(E79A)
c.236A>G	c.A236G	p.(E79G)
c.236A>T	c.A236T	p.(E79V)
c.237A>T	c.A237T	p.(E79D)
c.238G>A	c.G238A	p.(G80S)
c.238G>T	c.G238T	p.(G80C)
c.239G>A	c.G239A	p.(G80D)
c.239G>C	c.G239C	p.(G80A)
c.239G>T	c.G239T	p.(G80V)
c.242G>T	c.G242T	p.(W81L)
c.244A>G	c.A244G	p.(K82E)
c.245A>C	c.A245C	p.(K82T)
c.245A>G	c.A245G	p.(K82R)
c.245A>T	c.A245T	p.(K82M)
c.246G>C	c.G246C	p.(K82N)
c.247G>A	c.G247A	p.(D83N)
c.248A>C	c.A248C	p.(D83A)
c.248A>G	c.A248G	p.(D83G)
c.248A>T	c.A248T	p.(D83V)
c.249T>A	c.T249A	p.(D83E)
c.250G>A	c.G250A	p.(A84T)
c.250G>C	c.G250C	p.(A84P)
c.250G>T	c.G250T	p.(A84S)
c.251C>A	c.C251A	p.(A84E)
c.251C>G	c.C251G	p.(A84G)
c.251C>T	c.C251T	p.(A84V)
c.253G>A	c.G253A	p.(G85S)
c.[253G>A; 254G>A]	c.G253A/G254A	p.(G85N)
c.[253G>A; 254G>T; 255T>G]	c.G253A/G254T/T255G	p.(G85M)
c.253G>C	c.G253C	p.(G85R)
c.253G>T	c.G253T	p.(G85C)
c.254G>A	c.G254A	p.(G85D)
c.254G>C	c.G254C	p.(G85A)
c.257A>T	c.A257T	p.(Y86F)
c.260A>G	c.A260G	p.(E87G)
c.261G>C ou c.261G>T	c.G261C ou c.G261T	p.(E87D)
c.262T>A	c.T262A	p.(Y88N)
c.262T>C	c.T262C	p.(Y88H)
c.263A>C	c.A263C	p.(Y88S)

Modification nucléotidique (longue)	Modification nucléotidique (courte)	Modification de la séquence protéique (code à une lettre)
c.263A>G	c.A263G	p.(Y88C)
c.265C>G	c.C265G	p.(L89V)
c.265C>T	c.C265T	p.(L89F)
c.271A>C	c.A271C	p.(I91L)
c.271A>T	c.A271T	p.(I91F)
c.272T>C	c.T272C	p.(I91T)
c.272T>G	c.T272G	p.(I91S)
c.273T>G	c.T273G	p.(I91M)
c.286A>G	c.A286G	p.(M96V)
c.286A>T	c.A286T	p.(M96L)
c.287T>C	c.T287C	p.(M96T)
c.288G>A ou c.288G>T ou c.288G>C	c.G288A ou c.G288T ou c.G288C	p.(M96I)
c.289G>A	c.G289A	p.(A97T)
c.289G>C	c.G289C	p.(A97P)
c.289G>T	c.G289T	p.(A97S)
c.290C>A	c.C290A	p.(A97D)
c.290C>T	c.C290T	p.(A97V)
c.293C>A	c.C293A	p.(P98H)
c.293C>G	c.C293G	p.(P98R)
c.293C>T	c.C293T	p.(P98L)
c.295C>G	c.C295G	p.(Q99E)
c.296A>C	c.A296C	p.(Q99P)
c.296A>G	c.A296G	p.(Q99R)
c.296A>T	c.A296T	p.(Q99L)
c.301G>C	c.G301C	p.(D101H)
c.302A>C	c.A302C	p.(D101A)
c.302A>G	c.A302G	p.(D101G)
c.302A>T	c.A302T	p.(D101V)
c.303T>A	c.T303A	p.(D101E)
c.304T>A	c.T304A	p.(S102T)
c.304T>C	c.T304C	p.(S102P)
c.304T>G	c.T304G	p.(S102A)
c.305C>T	c.C305T	p.(S102L)
c.310G>A	c.G310A	p.(G104S)
c.311G>A	c.G311A	p.(G104D)
c.311G>C	c.G311C	p.(G104A)
c.311G>T	c.G311T	p.(G104V)
c.313A>G	c.A313G	p.(R105G)
c.314G>A	c.G314A	p.(R105K)
c.314G>C	c.G314C	p.(R105T)
c.314G>T	c.G314T	p.(R105I)
c.316C>A	c.C316A	p.(L106I)
c.316C>G	c.C316G	p.(L106V)
c.316C>T	c.C316T	p.(L106F)
c.317T>A	c.T317A	p.(L106H)
c.317T>C	c.T317C	p.(L106P)
c.319C>A	c.C319A	p.(Q107K)

Modification nucléotidique (longue)	Modification nucléotidique (courte)	Modification de la séquence protéique (code à une lettre)
c.319C>G	c.C319G	p.(Q107E)
c.320A>G	c.A320G	p.(Q107R)
c.321G>C	c.G321C	p.(Q107H)
c.322G>A	c.G322A	p.(A108T)
c.323C>A	c.C323A	p.(A108E)
c.323C>T	c.C323T	p.(A108V)
c.325G>A	c.G325A	p.(D109N)
c.325G>C	c.G325C	p.(D109H)
c.325G>T	c.G325T	p.(D109Y)
c.326A>C	c.A326C	p.(D109A)
c.326A>G	c.A326G	p.(D109G)
c.327C>G	c.C327G	p.(D109E)
c.328C>A	c.C328A	p.(P110T)
c.334C>G	c.C334G	p.(R112G)
c.335G>A	c.G335A	p.(R112H)
c.335G>T	c.G335T	p.(R112L)
c.337T>A	c.T337A	p.(F113I)
c.337T>C ou c.339T>A ou c.339T>G	c.T337C ou c.T339A ou c.T339G	p.(F113L)
c.337T>G	c.T337G	p.(F113V)
c.338T>A	c.T338A	p.(F113Y)
c.341C>T	c.C341T	p.(P114L)
c.343C>A	c.C343A	p.(H115N)
c.343C>G	c.C343G	p.(H115D)
c.346G>C	c.G346C	p.(G116R)
c.350T>C	c.T350C	p.(I117T)
c.351T>G	c.T351G	p.(I117M)
c.352C>T	c.C352T	p.(R118C)
c.361G>A	c.G361A	p.(A121T)
c.362C>T	c.C362T	p.(A121V)
c.367T>A	c.T367A	p.(Y123N)
c.367T>G	c.T367G	p.(Y123D)
c.368A>C	c.A368C	p.(Y123S)
c.368A>G	c.A368G	p.(Y123C)
c.368A>T	c.A368T	p.(Y123F)
c.370G>A	c.G370A	p.(V124I)
c.371T>G	c.T371G	p.(V124G)
c.373C>A	c.C373A	p.(H125N)
c.373C>G	c.C373G	p.(H125D)
c.373C>T	c.C373T	p.(H125Y)
c.374A>G	c.A374G	p.(H125R)
c.374A>T	c.A374T	p.(H125L)
c.376A>G	c.A376G	p.(S126G)
c.376A>T	c.A376T	p.(S126C)
c.377G>T	c.G377T	p.(S126I)
c.379A>G	c.A379G	p.(K127E)
c.383G>A	c.G383A	p.(G128E)
c.383G>C	c.G383C	p.(G128A)

Modification nucléotidique (longue)	Modification nucléotidique (courte)	Modification de la séquence protéique (code à une lettre)
c.385C>G	c.C385G	p.(L129V)
c.388A>C	c.A388C	p.(K130Q)
c.389A>T	c.A389T	p.(K130M)
c.390G>C	c.G390C	p.(K130N)
c.391C>G	c.C391G	p.(L131V)
c.397A>C	c.A397C	p.(I133L)
c.397A>G	c.A397G	p.(I133V)
c.397A>T	c.A397T	p.(I133F)
c.398T>C	c.T398C	p.(I133T)
c.399T>G	c.T399G	p.(I133M)
c.[399T>G; 434T>C]	c.T399G/T434C	p.(I133M/F145S)
c.403G>A	c.G403A	p.(A135T)
c.403G>T	c.G403T	p.(A135S)
c.404C>A	c.C404A	p.(A135E)
c.404C>G	c.C404G	p.(A135G)
c.404C>T	c.C404T	p.(A135V)
c.406G>A	c.G406A	p.(D136N)
c.407A>C	c.A407C	p.(D136A)
c.407A>T	c.A407T	p.(D136V)
c.408T>A ou c.408T>G	c.T408A ou c.T408G	p.(D136E)
c.409G>A	c.G409A	p.(V137I)
c.409G>C	c.G409C	p.(V137L)
c.410T>A	c.T410A	p.(V137D)
c.410T>C	c.T410C	p.(V137A)
c.410T>G	c.T410G	p.(V137G)
c.413G>C	c.G413C	p.(G138A)
c.415A>C	c.A415C	p.(N139H)
c.415A>T	c.A415T	p.(N139Y)
c.416A>G	c.A416G	p.(N139S)
c.416A>T	c.A416T	p.(N139I)
c.417T>A	c.T417A	p.(N139K)
c.418A>C	c.A418C	p.(K140Q)
c.418A>G	c.A418G	p.(K140E)
c.419A>C	c.A419C	p.(K140T)
c.419A>G	c.A419G	p.(K140R)
c.419A>T	c.A419T	p.(K140I)
c.420A>T	c.A420T	p.(K140N)
c.421A>T	c.A421T	p.(T141S)
c.427G>A	c.G427A	p.(A143T)
c.428C>A	c.C428A	p.(A143E)
c.428C>G	c.C428G	p.(A143G)
c.428C>T	c.C428T	p.(A143V)
c.430G>A	c.G430A	p.(G144S)
c.430G>C	c.G430C	p.(G144R)
c.430G>T	c.G430T	p.(G144C)
c.431G>A	c.G431A	p.(G144D)
c.431G>C	c.G431C	p.(G144A)

Modification nucléotidique (longue)	Modification nucléotidique (courte)	Modification de la séquence protéique (code à une lettre)
c.431G>T	c.G431T	p.(G144V)
c.433T>G	c.T433G	p.(F145V)
c.434T>A	c.T434A	p.(F145Y)
c.434T>C	c.T434C	p.(F145S)
c.434T>G	c.T434G	p.(F145C)
c.435C>G	c.C435G	p.(F145L)
c.436C>A	c.C436A	p.(P146T)
c.436C>G	c.C436G	p.(P146A)
c.436C>T	c.C436T	p.(P146S)
c.437C>A	c.C437A	p.(P146H)
c.437C>G	c.C437G	p.(P146R)
c.437C>T	c.C437T	p.(P146L)
c.440G>C	c.G440C	p.(G147A)
c.442A>G	c.A442G	p.(S148G)
c.442A>T	c.A442T	p.(S148C)
c.443G>C	c.G443C	p.(S148T)
c.446T>G	c.T446G	p.(F149C)
c.449G>A	c.G449A	p.(G150E)
c.449G>T	c.G449T	p.(G150V)
c.451T>G	c.T451G	p.(Y151D)
c.452A>C	c.A452C	p.(Y151S)
c.452A>G	c.A452G	p.(Y151C)
c.454T>A	c.T454A	p.(Y152N)
c.454T>C	c.T454C	p.(Y152H)
c.454T>G	c.T454G	p.(Y152D)
c.455A>C	c.A455C	p.(Y152S)
c.455A>G	c.A455G	p.(Y152C)
c.455A>T	c.A455T	p.(Y152F)
c.457G>A	c.G457A	p.(D153N)
c.457G>C	c.G457C	p.(D153H)
c.457G>T	c.G457T	p.(D153Y)
c.458A>C	c.A458C	p.(D153A)
c.458A>T	c.A458T	p.(D153V)
c.465T>A ou c.465T>G	c.T465A ou c.T465G	p.(D155E)
c.466G>A	c.G466A	p.(A156T)
c.466G>T	c.G466T	p.(A156S)
c.467C>G	c.C467G	p.(A156G)
c.467C>T	c.C467T	p.(A156V)
c.469C>A	c.C469A	p.(Q157K)
c.469C>G	c.C469G	p.(Q157E)
c.470A>C	c.A470C	p.(Q157P)
c.470A>T	c.A470T	p.(Q157L)
c.471G>C ou c.471G>T	c.G471C ou c.G471T	p.(Q157H)
c.472A>G	c.A472G	p.(T158A)
c.472A>T	c.A472T	p.(T158S)
c.473C>A	c.C473A	p.(T158N)
c.473C>T	c.C473T	p.(T158I)

Modification nucléotidique (longue)	Modification nucléotidique (courte)	Modification de la séquence protéique (code à une lettre)
c.475T>A	c.T475A	p.(F159I)
c.475T>G	c.T475G	p.(F159V)
c.476T>A	c.T476A	p.(F159Y)
c.476T>G	c.T476G	p.(F159C)
c.477T>A	c.T477A	p.(F159L)
c.478G>A	c.G478A	p.(A160T)
c.478G>T	c.G478T	p.(A160S)
c.479C>A	c.C479A	p.(A160D)
c.479C>G	c.C479G	p.(A160G)
c.479C>T	c.C479T	p.(A160V)
c.481G>A	c.G481A	p.(D161N)
c.481G>C	c.G481C	p.(D161H)
c.481G>T	c.G481T	p.(D161Y)
c.482A>T	c.A482T	p.(D161V)
c.484T>G	c.T484G	p.(W162G)
c.485G>C	c.G485C	p.(W162S)
c.490G>A	c.G490A	p.(V164I)
c.490G>T	c.G490T	p.(V164L)
c.491T>C	c.T491C	p.(V164A)
c.493G>A	c.G493A	p.(D165N)
c.493G>C	c.G493C	p.(D165H)
c.494A>C	c.A494C	p.(D165A)
c.494A>G	c.A494G	p.(D165G)
c.495T>A	c.T495A	p.(D165E)
c.496_497delinsTC	c.496_497delinsTC	p.(L166S)
c.496C>A	c.C496A	p.(L166M)
c.496C>G	c.C496G	p.(L166V)
c.[496C>G; 497T>G]	c.C496G/T497G	p.(L166G)
c.497T>A	c.T497A	p.(L166Q)
c.499C>A	c.C499A	p.(L167I)
c.499C>G	c.C499G	p.(L167V)
c.505T>A	c.T505A	p.(F169I)
c.505T>G	c.T505G	p.(F169V)
c.506T>A	c.T506A	p.(F169Y)
c.506T>C	c.T506C	p.(F169S)
c.506T>G	c.T506G	p.(F169C)
c.507T>A	c.T507A	p.(F169L)
c.511G>A	c.G511A	p.(G171S)
c.512G>C	c.G512C	p.(G171A)
c.512G>T	c.G512T	p.(G171V)
c.517T>C	c.T517C	p.(Y173H)
c.518A>C	c.A518C	p.(Y173S)
c.518A>G	c.A518G	p.(Y173C)
c.518A>T	c.A518T	p.(Y173F)
c.520T>C	c.T520C	p.(C174R)
c.520T>G	c.T520G	p.(C174G)
c.523G>C	c.G523C	p.(D175H)

<b>Modification nucléotidique (longue)</b>	<b>Modification nucléotidique (courte)</b>	<b>Modification de la séquence protéique (code à une lettre)</b>
c.523G>T	c.G523T	p.(D175Y)
c.524A>G	c.A524G	p.(D175G)
c.524A>T	c.A524T	p.(D175V)
c.525C>G ou c.525C>A	c.C525G ou c.C525A	p.(D175E)
c.526A>T	c.A526T	p.(S176C)
c.528T>A	c.T528A	p.(S176R)
c.529T>A	c.T529A	p.(L177M)
c.529T>G	c.T529G	p.(L177V)
c.530T>C	c.T530C	p.(L177S)
c.530T>G	c.T530G	p.(L177W)
c.531G>C	c.G531C	p.(L177F)
c.532G>A	c.G532A	p.(E178K)
c.532G>C	c.G532C	p.(E178Q)
c.533A>C	c.A533C	p.(E178A)
c.533A>G	c.A533G	p.(E178G)
c.538T>A	c.T538A	p.(L180M)
c.538T>G	c.T538G	p.(L180V)
c.539T>C	c.T539C	p.(L180S)
c.539T>G	c.T539G	p.(L180W)
c.540G>C ou c.540G>T	c.G540C ou c.G540T	p.(L180F)
c.541G>A	c.G541A	p.(A181T)
c.541G>C	c.G541C	p.(A181P)
c.542C>T	c.C542T	p.(A181V)
c.544G>T	c.G544T	p.(D182Y)
c.545A>C	c.A545C	p.(D182A)
c.545A>G	c.A545G	p.(D182G)
c.545A>T	c.A545T	p.(D182V)
c.546T>A	c.T546A	p.(D182E)
c.548G>A	c.G548A	p.(G183D)
c.548G>C	c.G548C	p.(G183A)
c.550T>A	c.T550A	p.(Y184N)
c.550T>C	c.T550C	p.(Y184H)
c.551A>C	c.A551C	p.(Y184S)
c.551A>G	c.A551G	p.(Y184C)
c.551A>T	c.A551T	p.(Y184F)
c.553A>C	c.A553C	p.(K185Q)
c.553A>G	c.A553G	p.(K185E)
c.554A>C	c.A554C	p.(K185T)
c.554A>T	c.A554T	p.(K185M)
c.555G>C	c.G555C	p.(K185N)
c.556C>A	c.C556A	p.(H186N)
c.556C>G	c.C556G	p.(H186D)
c.556C>T	c.C556T	p.(H186Y)
c.557A>T	c.A557T	p.(H186L)
c.558C>G	c.C558G	p.(H186Q)
c.559_564dup	c.559_564dup	p.(M187_S188dup)
c.559A>G	c.A559G	p.(M187V)

<b>Modification nucléotidique (longue)</b>	<b>Modification nucléotidique (courte)</b>	<b>Modification de la séquence protéique (code à une lettre)</b>
c.559A>T	c.A559T	p.(M187L)
c.560T>C	c.T560C	p.(M187T)
c.561G>T ou c.561G>A ou c.561G>C	c.G561T ou c.G561A ou c.G561C	p.(M187I)
c.562T>A	c.T562A	p.(S188T)
c.562T>C	c.T562C	p.(S188P)
c.562T>G	c.T562G	p.(S188A)
c.563C>A	c.C563A	p.(S188Y)
c.563C>G	c.C563G	p.(S188C)
c.563C>T	c.C563T	p.(S188F)
c.565T>G	c.T565G	p.(L189V)
c.566T>C	c.T566C	p.(L189S)
c.567G>C ou c.567G>T	c.G567C ou c.G567T	p.(L189F)
c.568G>A	c.G568A	p.(A190T)
c.568G>T	c.G568T	p.(A190S)
c.569C>A	c.C569A	p.(A190D)
c.569C>G	c.C569G	p.(A190G)
c.569C>T	c.C569T	p.(A190V)
c.571C>A	c.C571A	p.(L191M)
c.571C>G	c.C571G	p.(L191V)
c.572T>A	c.T572A	p.(L191Q)
c.574A>C	c.A574C	p.(N192H)
c.574A>G	c.A574G	p.(N192D)
c.575A>C	c.A575C	p.(N192T)
c.575A>G	c.A575G	p.(N192S)
c.576T>A	c.T576A	p.(N192K)
c.577A>G	c.A577G	p.(R193G)
c.577A>T	c.A577T	p.(R193W)
c.578G>C	c.G578C	p.(R193T)
c.578G>T	c.G578T	p.(R193M)
c.[578G>T; 936G>C]	c.G578T/G936C	p.(R193M/Q312H)
c.580A>C	c.A580C	p.(T194P)
c.580A>G	c.A580G	p.(T194A)
c.580A>T or c.581C>G	c.A580T or c.C581G	p.(T194S)
c.581C>A	c.C581A	p.(T194N)
c.581C>T	c.C581T	p.(T194I)
c.583G>A	c.G583A	p.(G195S)
c.583G>C	c.G583C	p.(G195R)
c.583G>T	c.G583T	p.(G195C)
c.584G>T	c.G584T	p.(G195V)
c.586A>G	c.A586G	p.(R196G)
c.587G>A	c.G587A	p.(R196K)
c.587G>C	c.G587C	p.(R196T)
c.587G>T	c.G587T	p.(R196I)
c.589A>G	c.A589G	p.(S197G)
c.589A>T	c.A589T	p.(S197C)
c.590G>A	c.G590A	p.(S197N)
c.590G>C	c.G590C	p.(S197T)

Modification nucléotidique (longue)	Modification nucléotidique (courte)	Modification de la séquence protéique (code à une lettre)
c.590G>T	c.G590T	p.(S197I)
c.593T>C	c.T593C	p.(I198T)
c.593T>G	c.T593G	p.(I198S)
c.594T>G	c.T594G	p.(I198M)
c.595G>A	c.G595A	p.(V199M)
c.595G>C	c.G595C	p.(V199L)
c.596T>A	c.T596A	p.(V199E)
c.596T>C	c.T596C	p.(V199A)
c.596T>G	c.T596G	p.(V199G)
c.598T>A	c.T598A	p.(Y200N)
c.599A>C	c.A599C	p.(Y200S)
c.599A>G	c.A599G	p.(Y200C)
c.601T>A	c.T601A	p.(S201T)
c.601T>G	c.T601G	p.(S201A)
c.602C>A	c.C602A	p.(S201Y)
c.602C>G	c.C602G	p.(S201C)
c.602C>T	c.C602T	p.(S201F)
c.[602C>T; 937G>T]	c.C602T/G937T	p.(S201F/D313Y+)
c.607G>C	c.G607C	p.(E203Q)
c.608A>C	c.A608C	p.(E203A)
c.608A>G	c.A608G	p.(E203G)
c.608A>T	c.A608T	p.(E203V)
c.609G>C ou c.609G>T	c.G609C ou c.G609T	p.(E203D)
c.610T>G	c.T610G	p.(W204G)
c.611G>C	c.G611C	p.(W204S)
c.611G>T	c.G611T	p.(W204L)
c.613C>A	c.C613A	p.(P205T)
c.613C>T	c.C613T	p.(P205S)
c.614C>T	c.C614T	p.(P205L)
c.616C>A	c.C616A	p.(L206I)
c.616C>G	c.C616G	p.(L206V)
c.616C>T	c.C616T	p.(L206F)
c.617T>A	c.T617A	p.(L206H)
c.617T>G	c.T617G	p.(L206R)
c.619T>C	c.T619C	p.(Y207H)
c.620A>C	c.A620C	p.(Y207S)
c.620A>T	c.A620T	p.(Y207F)
c.623T>A	c.T623A	p.(M208K)
c.623T>G	c.T623G	p.(M208R)
c.625T>A	c.T625A	p.(W209R)
c.625T>G	c.T625G	p.(W209G)
c.627G>C	c.G627C	p.(W209C)
c.628C>A	c.C628A	p.(P210T)
c.628C>T	c.C628T	p.(P210S)
c.629C>A	c.C629A	p.(P210H)
c.629C>T	c.C629T	p.(P210L)
c.631T>C	c.T631C	p.(F211L)

Modification nucléotidique (longue)	Modification nucléotidique (courte)	Modification de la séquence protéique (code à une lettre)
c.631T>G	c.T631G	p.(F211V)
c.632T>A	c.T632A	p.(F211Y)
c.632T>C	c.T632C	p.(F211S)
c.632T>G	c.T632G	p.(F211C)
c.635A>C	c.A635C	p.(Q212P)
c.636A>T	c.A636T	p.(Q212H)
c.637A>C	c.A637C	p.(K213Q)
c.637A>G	c.A637G	p.(K213E)
c.638A>G	c.A638G	p.(K213R)
c.638A>T	c.A638T	p.(K213M)
c.640C>A	c.C640A	p.(P214T)
c.640C>G	c.C640G	p.(P214A)
c.640C>T	c.C640T	p.(P214S)
c.641C>A	c.C641A	p.(P214H)
c.641C>G	c.C641G	p.(P214R)
c.641C>T	c.C641T	p.(P214L)
c.643A>C	c.A643C	p.(N215H)
c.643A>G	c.A643G	p.(N215D)
c.643A>T	c.A643T	p.(N215Y)
c.644A>C	c.A644C	p.(N215T)
c.644A>G	c.A644G	p.(N215S)
c.[644A>G; 937G>T]	c.A644G/G937T	p.(N215S/D313Y†)
c.644A>T	c.A644T	p.(N215I)
c.645T>A	c.T645A	p.(N215K)
c.646T>A	c.T646A	p.(Y216N)
c.646T>C	c.T646C	p.(Y216H)
c.646T>G	c.T646G	p.(Y216D)
c.647A>C	c.A647C	p.(Y216S)
c.647A>G	c.A647G	p.(Y216C)
c.647A>T	c.A647T	p.(Y216F)
c.649A>C	c.A649C	p.(T217P)
c.649A>G	c.A649G	p.(T217A)
c.649A>T	c.A649T	p.(T217S)
c.650C>A	c.C650A	p.(T217K)
c.650C>G	c.C650G	p.(T217R)
c.650C>T	c.C650T	p.(T217I)
c.652G>A	c.G652A	p.(E218K)
c.652G>C	c.G652C	p.(E218Q)
c.653A>C	c.A653C	p.(E218A)
c.653A>G	c.A653G	p.(E218G)
c.653A>T	c.A653T	p.(E218V)
c.654A>T	c.A654T	p.(E218D)
c.655A>C	c.A655C	p.(I219L)
c.655A>T	c.A655T	p.(I219F)
c.656T>A	c.T656A	p.(I219N)
c.656T>C	c.T656C	p.(I219T)
c.656T>G	c.T656G	p.(I219S)

<b>Modification nucléotidique (longue)</b>	<b>Modification nucléotidique (courte)</b>	<b>Modification de la séquence protéique (code à une lettre)</b>
c.657C>G	c.C657G	p.(I219M)
c.659G>A	c.G659A	p.(R220Q)
c.659G>C	c.G659C	p.(R220P)
c.659G>T	c.G659T	p.(R220L)
c.661C>A	c.C661A	p.(Q221K)
c.661C>G	c.C661G	p.(Q221E)
c.662A>C	c.A662C	p.(Q221P)
c.662A>G	c.A662G	p.(Q221R)
c.662A>T	c.A662T	p.(Q221L)
c.663G>C	c.G663C	p.(Q221H)
c.664T>A	c.T664A	p.(Y222N)
c.664T>C	c.T664C	p.(Y222H)
c.664T>G	c.T664G	p.(Y222D)
c.665A>C	c.A665C	p.(Y222S)
c.665A>G	c.A665G	p.(Y222C)
c.670A>C	c.A670C	p.(N224H)
c.671A>C	c.A671C	p.(N224T)
c.671A>G	c.A671G	p.(N224S)
c.673C>G	c.C673G	p.(H225D)
c.679C>G	c.C679G	p.(R227G)
c.682A>C	c.A682C	p.(N228H)
c.682A>G	c.A682G	p.(N228D)
c.683A>C	c.A683C	p.(N228T)
c.683A>G	c.A683G	p.(N228S)
c.683A>T	c.A683T	p.(N228I)
c.685T>A	c.T685A	p.(F229I)
c.686T>A	c.T686A	p.(F229Y)
c.686T>C	c.T686C	p.(F229S)
c.687T>A ou c.687T>G	c.T687A ou c.T687G	p.(F229L)
c.688G>C	c.G688C	p.(A230P)
c.689C>A	c.C689A	p.(A230D)
c.689C>G	c.C689G	p.(A230G)
c.689C>T	c.C689T	p.(A230V)
c.694A>C	c.A694C	p.(I232L)
c.694A>G	c.A694G	p.(I232V)
c.695T>C	c.T695C	p.(I232T)
c.696T>G	c.T696G	p.(I232M)
c.698A>C	c.A698C	p.(D233A)
c.698A>G	c.A698G	p.(D233G)
c.698A>T	c.A698T	p.(D233V)
c.699T>A	c.T699A	p.(D233E)
c.703T>A	c.T703A	p.(S235T)
c.703T>G	c.T703G	p.(S235A)
c.710A>T	c.A710T	p.(K237I)
c.712A>T	c.A712T	p.(S238C)
c.712A>G	c.A712G	p.(S238G)
c.713G>A	c.G713A	p.(S238N)

<b>Modification nucléotidique (longue)</b>	<b>Modification nucléotidique (courte)</b>	<b>Modification de la séquence protéique (code à une lettre)</b>
c.713G>C	c.G713C	p.(S238T)
c.713G>T	c.G713T	p.(S238I)
c.715A>T	c.A715T	p.(I239L)
c.716T>C	c.T716C	p.(I239T)
c.717A>G	c.A717G	p.(I239M)
c.718A>G	c.A718G	p.(K240E)
c.719A>G	c.A719G	p.(K240R)
c.719A>T	c.A719T	p.(K240M)
c.720G>C ou c.720G>T	c.G720C ou c.G720T	p.(K240N)
c.721A>T	c.A721T	p.(S241C)
c.722G>C	c.G722C	p.(S241T)
c.722G>T	c.G722T	p.(S241I)
c.724A>C	c.A724C	p.(I242L)
c.724A>G	c.A724G	p.(I242V)
c.724A>T	c.A724T	p.(I242F)
c.725T>A	c.T725A	p.(I242N)
c.725T>C	c.T725C	p.(I242T)
c.725T>G	c.T725G	p.(I242S)
c.726C>G	c.C726G	p.(I242M)
c.727T>A	c.T727A	p.(L243M)
c.727T>G	c.T727G	p.(L243V)
c.728T>C	c.T728C	p.(L243S)
c.728T>G	c.T728G	p.(L243W)
c.729G>C ou c.729G>T	c.G729C ou c.G729T	p.(L243F)
c.730G>A	c.G730A	p.(D244N)
c.730G>C	c.G730C	p.(D244H)
c.730G>T	c.G730T	p.(D244Y)
c.731A>C	c.A731C	p.(D244A)
c.731A>G	c.A731G	p.(D244G)
c.731A>T	c.A731T	p.(D244V)
c.732C>G	c.C732G	p.(D244E)
c.733T>G	c.T733G	p.(W245G)
c.735G>C	c.G735C	p.(W245C)
c.736A>G	c.A736G	p.(T246A)
c.737C>A	c.C737A	p.(T246K)
c.737C>G	c.C737G	p.(T246R)
c.737C>T	c.C737T	p.(T246I)
c.739T>A	c.T739A	p.(S247T)
c.739T>G	c.T739G	p.(S247A)
c.740C>A	c.C740A	p.(S247Y)
c.740C>G	c.C740G	p.(S247C)
c.740C>T	c.C740T	p.(S247F)
c.742T>G	c.T742G	p.(F248V)
c.743T>A	c.T743A	p.(F248Y)
c.743T>G	c.T743G	p.(F248C)
c.744T>A	c.T744A	p.(F248L)
c.745A>C	c.A745C	p.(N249H)

Modification nucléotidique (longue)	Modification nucléotidique (courte)	Modification de la séquence protéique (code à une lettre)
c.745A>G	c.A745G	p.(N249D)
c.745A>T	c.A745T	p.(N249Y)
c.746A>C	c.A746C	p.(N249T)
c.746A>G	c.A746G	p.(N249S)
c.746A>T	c.A746T	p.(N249I)
c.747C>G ou c.747C>A	c.C747G ou c.C747A	p.(N249K)
c.748C>A	c.C748A	p.(Q250K)
c.748C>G	c.C748G	p.(Q250E)
c.749A>C	c.A749C	p.(Q250P)
c.749A>G	c.A749G	p.(Q250R)
c.749A>T	c.A749T	p.(Q250L)
c.750G>C	c.G750C	p.(Q250H)
c.751G>A	c.G751A	p.(E251K)
c.751G>C	c.G751C	p.(E251Q)
c.752A>G	c.A752G	p.(E251G)
c.752A>T	c.A752T	p.(E251V)
c.754A>G	c.A754G	p.(R252G)
c.757A>G	c.A757G	p.(I253V)
c.757A>T	c.A757T	p.(I253F)
c.758T>A	c.T758A	p.(I253N)
c.758T>C	c.T758C	p.(I253T)
c.758T>G	c.T758G	p.(I253S)
c.760-762delGTT ou c.761-763del	c.760_762delGTT ou c.761_763del	p.(V254del)
c.760G>T	c.G760T	p.(V254F)
c.761T>A	c.T761A	p.(V254D)
c.761T>C	c.T761C	p.(V254A)
c.761T>G	c.T761G	p.(V254G)
c.763G>A	c.G763A	p.(D255N)
c.763G>C	c.G763C	p.(D255H)
c.763G>T	c.G763T	p.(D255Y)
c.764A>C	c.A764C	p.(D255A)
c.764A>T	c.A764T	p.(D255V)
c.765T>A	c.T765A	p.(D255E)
c.766G>C	c.G766C	p.(V256L)
c.767T>A	c.T767A	p.(V256D)
c.767T>G	c.T767G	p.(V256G)
c.769G>A	c.G769A	p.(A257T)
c.769G>C	c.G769C	p.(A257P)
c.769G>T	c.G769T	p.(A257S)
c.770C>G	c.C770G	p.(A257G)
c.770C>T	c.C770T	p.(A257V)
c.772G>C ou c.772G>A	c.G772C ou c.G772A	p.(G258R)
c.773G>A	c.G773A	p.(G258E)
c.773G>T	c.G773T	p.(G258V)
c.775C>A	c.C775A	p.(P259T)
c.775C>G	c.C775G	p.(P259A)
c.775C>T	c.C775T	p.(P259S)

Modification nucléotidique (longue)	Modification nucléotidique (courte)	Modification de la séquence protéique (code à une lettre)
c.776C>A	c.C776A	p.(P259Q)
c.776C>G	c.C776G	p.(P259R)
c.776C>T	c.C776T	p.(P259L)
c.778G>T	c.G778T	p.(G260W)
c.779G>A	c.G779A	p.(G260E)
c.779G>C	c.G779C	p.(G260A)
c.781G>A	c.G781A	p.(G261S)
c.781G>C	c.G781C	p.(G261R)
c.781G>T	c.G781T	p.(G261C)
c.782G>C	c.G782C	p.(G261A)
c.787A>C	c.A787C	p.(N263H)
c.788A>C	c.A788C	p.(N263T)
c.788A>G	c.A788G	p.(N263S)
c.790G>A	c.G790A	p.(D264N)
c.790G>C	c.G790C	p.(D264H)
c.790G>T	c.G790T	p.(D264Y)
c.793C>G	c.C793G	p.(P265A)
c.794C>A	c.C794A	p.(P265Q)
c.794C>T	c.C794T	p.(P265L)
c.799A>G	c.A799G	p.(M267V)
c.799A>T	c.A799T	p.(M267L)
c.800T>C	c.T800C	p.(M267T)
c.802T>A	c.T802A	p.(L268I)
c.804A>T	c.A804T	p.(L268F)
c.805G>A	c.G805A	p.(V269M)
c.805G>C	c.G805C	p.(V269L)
c.806T>C	c.T806C	p.(V269A)
c.808A>C	c.A808C	p.(I270L)
c.808A>G	c.A808G	p.(I270V)
c.809T>C	c.T809C	p.(I270T)
c.809T>G	c.T809G	p.(I270S)
c.810T>G	c.T810G	p.(I270M)
c.811G>A	c.G811A	p.(G271S)
c.[811G>A; 937G>T]	c.G811A/G937T	p.(G271S/D313Y†)
c.812G>A	c.G812A	p.(G271D)
c.812G>C	c.G812C	p.(G271A)
c.814A>G	c.A814G	p.(N272D)
c.818T>A	c.T818A	p.(F273Y)
c.823C>A	c.C823A	p.(L275I)
c.823C>G	c.C823G	p.(L275V)
c.827G>A	c.G827A	p.(S276N)
c.827G>C	c.G827C	p.(S276T)
c.829T>G	c.T829G	p.(W277G)
c.830G>T	c.G830T	p.(W277L)
c.831G>T ou c.831G>C	c.G831T ou c.G831C	p.(W277C)
c.832A>T	c.A832T	p.(N278Y)
c.833A>T	c.A833T	p.(N278I)

<b>Modification nucléotidique (longue)</b>	<b>Modification nucléotidique (courte)</b>	<b>Modification de la séquence protéique (code à une lettre)</b>
c.835C>G	c.C835G	p.(Q279E)
c.838C>A	c.C838A	p.(Q280K)
c.839A>G	c.A839G	p.(Q280R)
c.839A>T	c.A839T	p.(Q280L)
c.840A>T ou c.840A>C	c.A840T ou c.A840C	p.(Q280H)
c.841G>C	c.G841C	p.(V281L)
c.842T>A	c.T842A	p.(V281E)
c.842T>C	c.T842C	p.(V281A)
c.842T>G	c.T842G	p.(V281G)
c.844A>G	c.A844G	p.(T282A)
c.844A>T	c.A844T	p.(T282S)
c.845C>T	c.C845T	p.(T282I)
c.847C>G	c.C847G	p.(Q283E)
c.848A>T	c.A848T	p.(Q283L)
c.849G>C	c.G849C	p.(Q283H)
c.850A>G	c.A850G	p.(M284V)
c.850A>T	c.A850T	p.(M284L)
c.851T>C	c.T851C	p.(M284T)
c.852G>C	c.G852C	p.(M284I)
c.853G>A	c.G853A	p.(A285T)
c.854C>G	c.C854G	p.(A285G)
c.854C>T	c.C854T	p.(A285V)
c.856C>G	c.C856G	p.(L286V)
c.856C>T	c.C856T	p.(L286F)
c.857T>A	c.T857A	p.(L286H)
c.860G>T	c.G860T	p.(W287L)
c.862G>C	c.G862C	p.(A288P)
c.862G>T	c.G862T	p.(A288S)
c.863C>G	c.C863G	p.(A288G)
c.863C>T	c.C863T	p.(A288V)
c.865A>C	c.A865C	p.(I289L)
c.865A>G	c.A865G	p.(I289V)
c.866T>C	c.T866C	p.(I289T)
c.866T>G	c.T866G	p.(I289S)
c.868A>C ou c.868A>T	c.A868C ou c.A868T	p.(M290L)
c.868A>G	c.A868G	p.(M290V)
c.869T>C	c.T869C	p.(M290T)
c.870G>A ou c.870G>C ou c.870G>T	c.G870A ou c.G870C ou c.G870T	p.(M290I)
c.871G>A	c.G871A	p.(A291T)
c.871G>T	c.G871T	p.(A291S)
c.872C>G	c.C872G	p.(A291G)
c.874G>T	c.G874T	p.(A292S)
c.875C>G	c.C875G	p.(A292G)
c.877C>A	c.C877A	p.(P293T)
c.880T>A	c.T880A	p.(L294I)
c.880T>G	c.T880G	p.(L294V)
c.881T>C	c.T881C	p.(L294S)

<b>Modification nucléotidique (longue)</b>	<b>Modification nucléotidique (courte)</b>	<b>Modification de la séquence protéique (code à une lettre)</b>
c.882A>T	c.A882T	p.(L294F)
c.883T>A	c.T883A	p.(F295I)
c.883T>G	c.T883G	p.(F295V)
c.884T>A	c.T884A	p.(F295Y)
c.884T>C	c.T884C	p.(F295S)
c.884T>G	c.T884G	p.(F295C)
c.886A>G	c.A886G	p.(M296V)
c.886A>T ou c.886A>C	c.A886T ou c.A886C	p.(M296L)
c.887T>C	c.T887C	p.(M296T)
c.888G>A ou c.888G>T ou c.888G>C	c.G888A ou c.G888T ou c.G888C	p.(M296I)
c.889T>A	c.T889A	p.(S297T)
c.892A>G	c.A892G	p.(N298D)
c.893A>C	c.A893C	p.(N298T)
c.893A>G	c.A893G	p.(N298S)
c.893A>T	c.A893T	p.(N298I)
c.895G>A	c.G895A	p.(D299N)
c.895G>C	c.G895C	p.(D299H)
c.897C>G ou c.897C>A	c.C897G ou c.C897A	p.(D299E)
c.898C>A	c.C898A	p.(L300I)
c.898C>G	c.C898G	p.(L300V)
c.898C>T	c.C898T	p.(L300F)
c.899T>C	c.T899C	p.(L300P)
c.901C>G	c.C901G	p.(R301G)
c.902G>A	c.G902A	p.(R301Q)
c.902G>C	c.G902C	p.(R301P)
c.902G>T	c.G902T	p.(R301L)
c.904C>A	c.C904A	p.(H302N)
c.904C>G	c.C904G	p.(H302D)
c.904C>T	c.C904T	p.(H302Y)
c.905A>T	c.A905T	p.(H302L)
c.907A>G	c.A907G	p.(I303V)
c.907A>T	c.A907T	p.(I303F)
c.908T>A	c.T908A	p.(I303N)
c.908T>C	c.T908C	p.(I303T)
c.908T>G	c.T908G	p.(I303S)
c.911G>A	c.G911A	p.(S304N)
c.911G>C	c.G911C	p.(S304T)
c.911G>T	c.G911T	p.(S304I)
c.916C>G	c.C916G	p.(Q306E)
c.917A>C	c.A917C	p.(Q306P)
c.917A>T	c.A917T	p.(Q306L)
c.919G>A	c.G919A	p.(A307T)
c.919G>C	c.G919C	p.(A307P)
c.919G>T	c.G919T	p.(A307S)
c.920C>A	c.C920A	p.(A307D)
c.920C>G	c.C920G	p.(A307G)
c.920C>T	c.C920T	p.(A307V)

<b>Modification nucléotidique (longue)</b>	<b>Modification nucléotidique (courte)</b>	<b>Modification de la séquence protéique (code à une lettre)</b>
c.922A>C	c.A922C	p.(K308Q)
c.922A>G	c.A922G	p.(K308E)
c.923A>G	c.A923G	p.(K308R)
c.923A>T	c.A923T	p.(K308I)
c.924A>T ou c.924A>C	c.A924T ou c.A924C	p.(K308N)
c.925G>A	c.G925A	p.(A309T)
c.925G>C	c.G925C	p.(A309P)
c.926C>A	c.C926A	p.(A309D)
c.926C>T	c.C926T	p.(A309V)
c.928C>A	c.C928A	p.(L310I)
c.928C>G	c.C928G	p.(L310V)
c.928C>T	c.C928T	p.(L310F)
c.931C>A	c.C931A	p.(L311I)
c.931C>G	c.C931G	p.(L311V)
c.934C>A	c.C934A	p.(Q312K)
c.934C>G	c.C934G	p.(Q312E)
c.935A>G	c.A935G	p.(Q312R)
c.935A>T	c.A935T	p.(Q312L)
c.936G>T ou c.936G>C	c.G936T ou c.G936C	p.(Q312H)
c.937G>T†	c.G937T†	p.(D313Y†)
c.[937G>T†; 1232G>A]	c.G937T†/G1232A	p.(D313Y†/G411D)
c.938A>G	c.A938G	p.(D313G)
c.938A>T	c.A938T	p.(D313V)
c.939T>A	c.T939A	p.(D313E)
c.940A>G	c.A940G	p.(K314E)
c.941A>C	c.A941C	p.(K314T)
c.941A>T	c.A941T	p.(K314M)
c.942G>C	c.G942C	p.(K314N)
c.943G>A	c.G943A	p.(D315N)
c.943G>C	c.G943C	p.(D315H)
c.943G>T	c.G943T	p.(D315Y)
c.944A>C	c.A944C	p.(D315A)
c.944A>G	c.A944G	p.(D315G)
c.944A>T	c.A944T	p.(D315V)
c.946G>A	c.G946A	p.(V316I)
c.946G>C	c.G946C	p.(V316L)
c.947T>C	c.T947C	p.(V316A)
c.947T>G	c.T947G	p.(V316G)
c.949A>C	c.A949C	p.(I317L)
c.949A>G	c.A949G	p.(I317V)
c.950T>C	c.T950C	p.(I317T)
c.951T>G	c.T951G	p.(I317M)
c.952G>A	c.G952A	p.(A318T)
c.952G>C	c.G952C	p.(A318P)
c.953C>A	c.C953A	p.(A318D)
c.953C>T	c.C953T	p.(A318V)
c.955A>T	c.A955T	p.(I319F)

<b>Modification nucléotidique (longue)</b>	<b>Modification nucléotidique (courte)</b>	<b>Modification de la séquence protéique (code à une lettre)</b>
c.956T>C	c.T956C	p.(I319T)
c.957C>G	c.C957G	p.(I319M)
c.958A>C	c.A958C	p.(N320H)
c.959A>C	c.A959C	p.(N320T)
c.959A>G	c.A959G	p.(N320S)
c.959A>T	c.A959T	p.(N320I)
c.961C>A	c.C961A	p.(Q321K)
c.962A>G	c.A962G	p.(Q321R)
c.962A>T	c.A962T	p.(Q321L)
c.963G>C ou c.963G>T	c.G963C ou c.G963T	p.(Q321H)
c.964G>A	c.G964A	p.(D322N)
c.964G>C	c.G964C	p.(D322H)
c.965A>C	c.A965C	p.(D322A)
c.965A>T	c.A965T	p.(D322V)
c.966C>A ou c.966C>G	c.C966A ou c.C966G	p.(D322E)
c.967C>A	c.C967A	p.(P323T)
c.968C>G	c.C968G	p.(P323R)
c.970T>G	c.T970G	p.(L324V)
c.971T>G	c.T971G	p.(L324W)
c.973G>A	c.G973A	p.(G325S)
c.973G>C	c.G973C	p.(G325R)
c.973G>T	c.G973T	p.(G325C)
c.974G>C	c.G974C	p.(G325A)
c.974G>T	c.G974T	p.(G325V)
c.976A>C	c.A976C	p.(K326Q)
c.976A>G	c.A976G	p.(K326E)
c.977A>C	c.A977C	p.(K326T)
c.977A>G	c.A977G	p.(K326R)
c.977A>T	c.A977T	p.(K326M)
c.978G>C ou c.978G>T	c.G978C ou c.G978T	p.(K326N)
c.979C>G	c.C979G	p.(Q327E)
c.980A>C	c.A980C	p.(Q327P)
c.980A>T	c.A980T	p.(Q327L)
c.981A>T ou c.981A>C	c.A981T ou c.A981C	p.(Q327H)
c.983G>C	c.G983C	p.(G328A)
c.985T>A	c.T985A	p.(Y329N)
c.985T>C	c.T985C	p.(Y329H)
c.985T>G	c.T985G	p.(Y329D)
c.986A>G	c.A986G	p.(Y329C)
c.986A>T	c.A986T	p.(Y329F)
c.988C>A	c.C988A	p.(Q330K)
c.988C>G	c.C988G	p.(Q330E)
c.989A>C	c.A989C	p.(Q330P)
c.989A>G	c.A989G	p.(Q330R)
c.990G>C	c.G990C	p.(Q330H)
c.991C>G	c.C991G	p.(L331V)
c.992T>A	c.T992A	p.(L331H)

<b>Modification nucléotidique (longue)</b>	<b>Modification nucléotidique (courte)</b>	<b>Modification de la séquence protéique (code à une lettre)</b>
c.992T>C	c.T992C	p.(L331P)
c.992T>G	c.T992G	p.(L331R)
c.994A>G	c.A994G	p.(R332G)
c.995G>C	c.G995C	p.(R332T)
c.995G>T	c.G995T	p.(R332I)
c.996A>T	c.A996T	p.(R332S)
c.997C>G	c.C997G	p.(Q333E)
c.998A>C	c.A998C	p.(Q333P)
c.998A>T	c.A998T	p.(Q333L)
c.1000G>C	c.G1000C	p.(G334R)
c.1001G>A	c.G1001A	p.(G334E)
c.1001G>T	c.G1001T	p.(G334V)
c.1003G>T	c.G1003T	p.(D335Y)
c.1004A>C	c.A1004C	p.(D335A)
c.1004A>G	c.A1004G	p.(D335G)
c.1004A>T	c.A1004T	p.(D335V)
c.1005C>G	c.C1005G	p.(D335E)
c.1006A>G	c.A1006G	p.(N336D)
c.1006A>T	c.A1006T	p.(N336Y)
c.1007A>C	c.A1007C	p.(N336T)
c.1007A>G	c.A1007G	p.(N336S)
c.1007A>T	c.A1007T	p.(N336I)
c.1009T>G	c.T1009G	p.(F337V)
c.1010T>A	c.T1010A	p.(F337Y)
c.1010T>C	c.T1010C	p.(F337S)
c.1010T>G	c.T1010G	p.(F337C)
c.1011T>A	c.T1011A	p.(F337L)
c.1012G>A	c.G1012A	p.(E338K)
c.1013A>C	c.A1013C	p.(E338A)
c.1013A>G	c.A1013G	p.(E338G)
c.1013A>T	c.A1013T	p.(E338V)
c.1014A>T	c.A1014T	p.(E338D)
c.1015G>A	c.G1015A	p.(V339M)
c.1016T>A	c.T1016A	p.(V339E)
c.1016T>C	c.T1016C	p.(V339A)
c.1021G>C	c.G1021C	p.(E341Q)
c.1022A>C	c.A1022C	p.(E341A)
c.1027C>A	c.C1027A	p.(P343T)
c.1027C>G	c.C1027G	p.(P343A)
c.1027C>T	c.C1027T	p.(P343S)
c.1028C>T	c.C1028T	p.(P343L)
c.1030C>G	c.C1030G	p.(L344V)
c.1030C>T	c.C1030T	p.(L344F)
c.1031T>G	c.T1031G	p.(L344R)
c.1033T>C	c.T1033C	p.(S345P)
c.1036G>T	c.G1036T	p.(G346C)
c.1037G>A	c.G1037A	p.(G346D)

<b>Modification nucléotidique (longue)</b>	<b>Modification nucléotidique (courte)</b>	<b>Modification de la séquence protéique (code à une lettre)</b>
c.1037G>C	c.G1037C	p.(G346A)
c.1037G>T	c.G1037T	p.(G346V)
c.1039T>A	c.T1039A	p.(L347I)
c.1043C>A	c.C1043A	p.(A348D)
c.1046G>C	c.G1046C	p.(W349S)
c.1046G>T	c.G1046T	p.(W349L)
c.1047G>C	c.G1047C	p.(W349C)
c.1048G>A	c.G1048A	p.(A350T)
c.1048G>T	c.G1048T	p.(A350S)
c.1049C>G	c.C1049G	p.(A350G)
c.1049C>T	c.C1049T	p.(A350V)
c.1052T>A	c.T1052A	p.(V351E)
c.1052T>C	c.T1052C	p.(V351A)
c.1054G>A	c.G1054A	p.(A352T)
c.1054G>T	c.G1054T	p.(A352S)
c.1055C>G	c.C1055G	p.(A352G)
c.1055C>T	c.C1055T	p.(A352V)
c.1057A>T	c.A1057T	p.(M353L)
c.1058T>A	c.T1058A	p.(M353K)
c.1058T>C	c.T1058C	p.(M353T)
c.1061T>A	c.T1061A	p.(I354K)
c.1061T>G	c.T1061G	p.(I354R)
c.1063A>C	c.A1063C	p.(N355H)
c.1063A>G	c.A1063G	p.(N355D)
c.1063A>T	c.A1063T	p.(N355Y)
c.1064A>G	c.A1064G	p.(N355S)
c.1066C>G	c.C1066G	p.(R356G)
c.1066C>T	c.C1066T	p.(R356W)
c.1067G>A	c.G1067A	p.(R356Q)
c.1067G>C	c.G1067C	p.(R356P)
c.1067G>T	c.G1067T	p.(R356L)
c.1069C>G	c.C1069G	p.(Q357E)
c.1072G>C	c.G1072C	p.(E358Q)
c.1073A>C	c.A1073C	p.(E358A)
c.1073A>G	c.A1073G	p.(E358G)
c.1074G>T ou c.1074G>C	c.G1074T ou c.G1074C	p.(E358D)
c.1075A>C	c.A1075C	p.(I359L)
c.1075A>G	c.A1075G	p.(I359V)
c.1075A>T	c.A1075T	p.(I359F)
c.1076T>A	c.T1076A	p.(I359N)
c.1076T>C	c.T1076C	p.(I359T)
c.1076T>G	c.T1076G	p.(I359S)
c.1078G>A	c.G1078A	p.(G360S)
c.1078G>C	c.G1078C	p.(G360R)
c.1078G>T	c.G1078T	p.(G360C)
c.1079G>A	c.G1079A	p.(G360D)
c.1079G>C	c.G1079C	p.(G360A)

Modification nucléotidique (longue)	Modification nucléotidique (courte)	Modification de la séquence protéique (code à une lettre)
c.1082G>A	c.G1082A	p.(G361E)
c.1082G>C	c.G1082C	p.(G361A)
c.1084C>A	c.C1084A	p.(P362T)
c.1084C>G	c.C1084G	p.(P362A)
c.1084C>T	c.C1084T	p.(P362S)
c.1085C>A	c.C1085A	p.(P362H)
c.1085C>G	c.C1085G	p.(P362R)
c.1085C>T	c.C1085T	p.(P362L)
c.1087C>A	c.C1087A	p.(R363S)
c.1087C>G	c.C1087G	p.(R363G)
c.1087C>T	c.C1087T	p.(R363C)
c.1088G>A	c.G1088A	p.(R363H)
c.1088G>T	c.G1088T	p.(R363L)
c.1090T>C	c.T1090C	p.(S364P)
c.1091C>G	c.C1091G	p.(S364C)
c.1093T>A	c.T1093A	p.(Y365N)
c.1093T>G	c.T1093G	p.(Y365D)
c.1094A>C	c.A1094C	p.(Y365S)
c.1094A>T	c.A1094T	p.(Y365F)
c.1096A>C	c.A1096C	p.(T366P)
c.1096A>T	c.A1096T	p.(T366S)
c.1097C>A	c.C1097A	p.(T366N)
c.1097C>T	c.C1097T	p.(T366I)
c.1099A>C	c.A1099C	p.(I367L)
c.1099A>T	c.A1099T	p.(I367F)
c.1101C>G	c.C1101G	p.(I367M)
c.1102G>A	c.G1102A	p.(A368T)
c.1102G>C	c.G1102C	p.(A368P)
c.1103C>G	c.C1103G	p.(A368G)
c.1105G>A	c.G1105A	p.(V369I)
c.1105G>C	c.G1105C	p.(V369L)
c.1105G>T	c.G1105T	p.(V369F)
c.1106T>C	c.T1106C	p.(V369A)
c.1106T>G	c.T1106G	p.(V369G)
c.1108G>A	c.G1108A	p.(A370T)
c.1108G>C	c.G1108C	p.(A370P)
c.1109C>A	c.C1109A	p.(A370D)
c.1109C>G	c.C1109G	p.(A370G)
c.1109C>T	c.C1109T	p.(A370V)
c.1111T>A	c.T1111A	p.(S371T)
c.1112C>G	c.C1112G	p.(S371C)
c.1117G>A	c.G1117A	p.(G373S)
c.1117G>T	c.G1117T	p.(G373C)
c.1118G>C	c.G1118C	p.(G373A)
c.1120A>G	c.A1120G	p.(K374E)
c.1121A>C	c.A1121C	p.(K374T)
c.1121A>G	c.A1121G	p.(K374R)

Modification nucléotidique (longue)	Modification nucléotidique (courte)	Modification de la séquence protéique (code à une lettre)
c.1121A>T	c.A1121T	p.(K374I)
c.1123G>C	c.G1123C	p.(G375R)
c.1124G>A	c.G1124A	p.(G375E)
c.1124G>C	c.G1124C	p.(G375A)
c.1126G>A	c.G1126A	p.(V376M)
c.1126G>C	c.G1126C	p.(V376L)
c.1127T>A	c.T1127A	p.(V376E)
c.1127T>G	c.T1127G	p.(V376G)
c.1129G>A	c.G1129A	p.(A377T)
c.1129G>C	c.G1129C	p.(A377P)
c.1129G>T	c.G1129T	p.(A377S)
c.1130C>G	c.C1130G	p.(A377G)
c.1135A>G	c.A1135G	p.(N379D)
c.1136A>C	c.A1136C	p.(N379T)
c.1136A>T	c.A1136T	p.(N379I)
c.1137T>A	c.T1137A	p.(N379K)
c.1138C>A	c.C1138A	p.(P380T)
c.1138C>G	c.C1138G	p.(P380A)
c.1139C>A	c.C1139A	p.(P380H)
c.1139C>G	c.C1139G	p.(P380R)
c.1139C>T	c.C1139T	p.(P380L)
c.1142C>A	c.C1142A	p.(A381D)
c.1147T>A	c.T1147A	p.(F383I)
c.1148T>A	c.T1148A	p.(F383Y)
c.1148T>G	c.T1148G	p.(F383C)
c.1150A>T	c.A1150T	p.(I384F)
c.1151T>C	c.T1151C	p.(I384T)
c.1152C>G	c.C1152G	p.(I384M)
c.1153A>G	c.A1153G	p.(T385A)
c.1154C>T	c.C1154T	p.(T385I)
c.1156C>A	c.C1156A	p.(Q386K)
c.1157A>T	c.A1157T	p.(Q386L)
c.1158G>C	c.G1158C	p.(Q386H)
c.1159C>A	c.C1159A	p.(L387I)
c.1159C>T	c.C1159T	p.(L387F)
c.1160T>A	c.T1160A	p.(L387H)
c.1160T>G	c.T1160G	p.(L387R)
c.1162C>A	c.C1162A	p.(L388I)
c.1162C>T	c.C1162T	p.(L388F)
c.1162C>G	c.C1162G	p.(L388V)
c.1163T>A	c.T1163A	p.(L388H)
c.1163T>G	c.T1163G	p.(L388R)
c.1168G>A	c.G1168A	p.(V390M)
c.1171A>C	c.A1171C	p.(K391Q)
c.1171A>G	c.A1171G	p.(K391E)
c.1172A>C	c.A1172C	p.(K391T)
c.1172A>G	c.A1172G	p.(K391R)

<b>Modification nucléotidique (longue)</b>	<b>Modification nucléotidique (courte)</b>	<b>Modification de la séquence protéique (code à une lettre)</b>
c.1172A>T	c.A1172T	p.(K391I)
c.1173A>T	c.A1173T	p.(K391N)
c.1174A>G	c.A1174G	p.(R392G)
c.1174A>T	c.A1174T	p.(R392W)
c.1175G>A	c.G1175A	p.(R392K)
c.1175G>C	c.G1175C	p.(R392T)
c.1175G>T	c.G1175T	p.(R392M)
c.1177A>C	c.A1177C	p.(K393Q)
c.1177A>G	c.A1177G	p.(K393E)
c.1178A>C	c.A1178C	p.(K393T)
c.1179G>C	c.G1179C	p.(K393N)
c.1180C>A	c.C1180A	p.(L394I)
c.1181T>A	c.T1181A	p.(L394Q)
c.1181T>C	c.T1181C	p.(L394P)
c.1181T>G	c.T1181G	p.(L394R)
c.1183G>C	c.G1183C	p.(G395R)
c.1184G>A	c.G1184A	p.(G395E)
c.1184G>C	c.G1184C	p.(G395A)
c.1186T>A	c.T1186A	p.(F396I)
c.1186T>G	c.T1186G	p.(F396V)
c.1187T>G	c.T1187G	p.(F396C)
c.1188C>G	c.C1188G	p.(F396L)
c.1189T>A	c.T1189A	p.(Y397N)
c.1189T>C	c.T1189C	p.(Y397H)
c.1190A>C	c.A1190C	p.(Y397S)
c.1190A>G	c.A1190G	p.(Y397C)
c.1190A>T	c.A1190T	p.(Y397F)
c.1192G>A	c.G1192A	p.(E398K)
c.1192G>C	c.G1192C	p.(E398Q)
c.1193A>G	c.A1193G	p.(E398G)
c.1195T>A	c.T1195A	p.(W399R)
c.1195T>G	c.T1195G	p.(W399G)
c.1198A>C	c.A1198C	p.(T400P)
c.1198A>G	c.A1198G	p.(T400A)
c.1198A>T	c.A1198T	p.(T400S)
c.1199C>A	c.C1199A	p.(T400N)
c.1199C>T	c.C1199T	p.(T400I)
c.1201T>A	c.T1201A	p.(S401T)
c.1201T>G	c.T1201G	p.(S401A)
c.1202_1203insGACTTC	c.1202_1203insGACTTC	p.(T400_S401dup)
c.1202C>T	c.C1202T	p.(S401L)
c.1204A>G	c.A1204G	p.(R402G)
c.1204A>T	c.A1204T	p.(R402W)
c.1205G>C	c.G1205C	p.(R402T)
c.1205G>T	c.G1205T	p.(R402M)
c.1206G>C	c.G1206C	p.(R402S)
c.1207T>G	c.T1207G	p.(L403V)

Modification nucléotidique (longue)	Modification nucléotidique (courte)	Modification de la séquence protéique (code à une lettre)
c.1208T>C	c.T1208C	p.(L403S)
c.1209A>T	c.A1209T	p.(L403F)
c.1210A>G	c.A1210G	p.(R404G)
c.1211G>A	c.G1211A	p.(R404K)
c.1211G>C	c.G1211C	p.(R404T)
c.1211G>T	c.G1211T	p.(R404I)
c.1212A>T	c.A1212T	p.(R404S)
c.1213A>G	c.A1213G	p.(S405G)
c.1216C>G	c.C1216G	p.(H406D)
c.1217A>T	c.A1217T	p.(H406L)
c.1218C>G	c.C1218G	p.(H406Q)
c.1219A>T	c.A1219T	p.(I407L)
c.1220T>C	c.T1220C	p.(I407T)
c.1221A>G	c.A1221G	p.(I407M)
c.1222A>C	c.A1222C	p.(N408H)
c.1222A>G	c.A1222G	p.(N408D)
c.1222A>T	c.A1222T	p.(N408Y)
c.1223A>C	c.A1223C	p.(N408T)
c.1225C>A	c.C1225A	p.(P409T)
c.1225C>G	c.C1225G	p.(P409A)
c.1225C>T	c.C1225T	p.(P409S)
c.1226C>T	c.C1226T	p.(P409L)
c.1228A>G	c.A1228G	p.(T410A)
c.1228A>T	c.A1228T	p.(T410S)
c.1229C>T	c.C1229T	p.(T410I)
c.1231G>A	c.G1231A	p.(G411S)
c.1231G>T	c.G1231T	p.(G411C)
c.1232G>A	c.G1232A	p.(G411D)
c.1232G>C	c.G1232C	p.(G411A)
c.1232G>T	c.G1232T	p.(G411V)
c.1234A>C	c.A1234C	p.(T412P)
c.1234A>G	c.A1234G	p.(T412A)
c.1234A>T	c.A1234T	p.(T412S)
c.1235C>A	c.C1235A	p.(T412N)
c.1235C>T	c.C1235T	p.(T412I)
c.1237G>A	c.G1237A	p.(V413I)
c.1237G>T	c.G1237T	p.(V413F)
c.1238T>G	c.T1238G	p.(V413G)
c.1240T>G	c.T1240G	p.(L414V)
c.1242G>C	c.G1242C	p.(L414F)
c.1243C>A	c.C1243A	p.(L415I)
c.1244T>A	c.T1244A	p.(L415H)
c.1246C>G	c.C1246G	p.(Q416E)
c.1247A>T	c.A1247T	p.(Q416L)
c.1248G>C	c.G1248C	p.(Q416H)
c.1249C>A	c.C1249A	p.(L417I)
c.1252G>A	c.G1252A	p.(E418K)

Modification nucléotidique (longue)	Modification nucléotidique (courte)	Modification de la séquence protéique (code à une lettre)
c.1252G>C	c.G1252C	p.(E418Q)
c.1253A>C	c.A1253C	p.(E418A)
c.1253A>G	c.A1253G	p.(E418G)
c.1254A>T	c.A1254T	p.(E418D)
c.1255A>G	c.A1255G	p.(N419D)
c.1255A>T	c.A1255T	p.(N419Y)
c.1256A>C	c.A1256C	p.(N419T)
c.1256A>G	c.A1256G	p.(N419S)
c.1256A>T	c.A1256T	p.(N419I)
c.1258A>C	c.A1258C	p.(T420P)
c.1258A>T	c.A1258T	p.(T420S)
c.1259C>A	c.C1259A	p.(T420K)
c.1259C>G	c.C1259G	p.(T420R)
c.1261A>G	c.A1261G	p.(M421V)
c.1261A>T	c.A1261T	p.(M421L)
c.1262T>A	c.T1262A	p.(M421K)
c.1262T>C	c.T1262C	p.(M421T)
c.1262T>G	c.T1262G	p.(M421R)
c.1263G>C	c.G1263C	p.(M421I)
c.1265A>C	c.A1265C	p.(Q422P)
c.1267A>T	c.A1267T	p.(M423L)
c.1268T>A	c.T1268A	p.(M423K)
c.1268T>C	c.T1268C	p.(M423T)
c.1269G>C	c.G1269C	p.(M423I)
c.1271C>T	c.C1271T	p.(S424L)
c.1275A>C	c.A1275C	p.(L425F)
c.1279G>A	c.G1279A	p.(D427N)
c.1286T>G	c.T1286G	p.(L429R)

† D'après les données publiées existantes, la mutation c.937G>T [p.(D313Y)] du gène *GLA* est considérée bénigne (ne cause pas la maladie de Fabry). La consultation d'un spécialiste en génétique clinique est fortement recommandée pour les patients atteints de la maladie de Fabry et porteurs de ce variant du gène *GLA*, puisque des évaluations supplémentaires pourraient être indiquées.

Les variants apparaissant dans le [Tableau 5](#) n'ont pas tous fait l'objet d'un test de sensibilité à l'aide de l'épreuve in vitro dans les cellules HEK (voir [10.2 Pharmacodynamie – Variants sensibles à GALAFOLD](#)).

#### **Tableau 6 Variants du gène *GLA* non sensibles à GALAFOLD selon le test in vitro**

Les variants du gène *GLA* qui ne peuvent pas être évalués à l'aide de l'épreuve in vitro en raison du mode d'action de GALAFOLD (p. ex., épissage, non-sens ou délétion/insertion de déphasage) sont considérés non sensibles. La liste des variants du gène *GLA* qui ne sont pas sensibles au traitement par GALAFOLD, appelée Tableau 6, ne peut être consultée que par les professionnels de la santé à l'adresse [www.galafoldamenabilitytable.com](http://www.galafoldamenabilitytable.com) (voir le tableau des « Mutations *GLA* non sensibles »).

Les variants apparaissant sur le site Web (voir le tableau des « Mutations *GLA* non sensibles ») n'ont pas tous fait l'objet d'un test de sensibilité à l'aide de l'épreuve in vitro dans les cellules HEK (voir [10.2 Pharmacodynamie – Variants sensibles à GALAFOLD](#)).

## 10.2 Pharmacodynamie

**Aperçu :** Le migalastat est un puissant inhibiteur compétitif spécifique et réversible de la  $\alpha$ -Gal A humaine ainsi qu'un stabilisateur structural spécifique de la forme sauvage et de nombreuses formes mutées de  $\alpha$ -Gal A. L'incubation de cellules dérivées de patients atteints de la maladie de Fabry porteurs d'une mutation sensible ou de cellules exprimant de façon transitoire une mutation sensible entraîne l'accumulation de protéine  $\alpha$ -Gal A inhibée par le migalastat dans les lysosomes. Lorsque la concentration de migalastat baisse à un taux sub-inhibiteur, la  $\alpha$ -Gal A accumulée recouvre sa fonction enzymatique, ce qui augmente l'activité enzymatique au-delà de celle observée sans traitement par le migalastat. Dans le cas des mutations non sensibles, le traitement par le migalastat a entraîné une hausse restreinte ou nulle de l'activité enzymatique cellulaire réduite de la  $\alpha$ -Gal A.

Dans les essais de pharmacodynamie de phase 2 portant sur des patients atteints de la maladie de Fabry porteurs d'une mutation sensible, le traitement par voie orale au chlorhydrate (HCl) de migalastat à diverses doses et à divers intervalles posologiques, y compris 150 mg tous les deux jours, a entraîné une hausse apparente de l'activité de  $\alpha$ -Gal A dans les cellules mononucléées du sang périphérique (PBMC), la peau et les reins, lorsque le produit a été évalué dans un système où la concentration de migalastat était considérablement diluée. Le migalastat HCl à une dose de 25 mg à 250 mg deux fois par jour a entraîné une hausse significative et liée à la dose du GL-3 urinaire chez la plupart des patients. Par contre, le migalastat HCl à 150 mg tous les deux jours a provoqué une baisse du GL-3 chez la plupart des patients. La hausse de l'activité de  $\alpha$ -Gal A dans les PBMC et la baisse du GL-3 observées à la suite de l'administration de 150 mg de migalastat HCl tous les deux jours n'ont pas été exacerbées lorsque les patients sont passés à une dose plus élevée et moins fréquente (250 et 500 mg, 3 jours de traitement/4 jours sans traitement).

Dans les essais cliniques de phase 2 et de phase 3 menées chez des patients non sensibles, GALAFOLD (150 mg de migalastat HCl, tous les deux jours) a entraîné une hausse significative, par rapport à la valeur de départ, du taux plasmatique de lyso-Gb<sub>3</sub> et du taux urinaire de GL-3 chez tous les sujets masculins et chez 80 % des sujets féminins.

**In vitro :** Le migalastat est un puissant inhibiteur compétitif spécifique et réversible de la  $\alpha$ -Gal A humaine dont le  $K_i$  est de l'ordre du nanomolaire. De plus, il accroît spécifiquement la stabilité physique de la  $\alpha$ -Gal A humaine recombinante ( $\alpha$ -Gal A-hr) in vitro à un pH de 7,4 ou au pH lysosomal (environ 5,2).

Dans le cas de cellules dérivées de patients atteints de la maladie de Fabry et porteurs d'une mutation sensible, ou de cellules transfectées de façon transitoire à l'aide d'un gène GLA chimérique portant une mutation sensible, l'incubation dans le migalastat augmente l'activité cellulaire de la  $\alpha$ -Gal A, qui est détectée seulement après lavage rigoureux des cellules pour éliminer le migalastat. La hausse de l'activité de la  $\alpha$ -Gal A est associée à une hausse de la concentration cellulaire de la protéine  $\alpha$ -Gal A. La sensibilité et l'ampleur maximale de la réponse au migalastat varient considérablement selon les différentes mutations.

Dans le cas des mutations non sensibles, le migalastat entraîne une hausse restreinte ou nulle de l'activité cellulaire de la  $\alpha$ -Gal A. La réponse de la  $\alpha$ -Gal A normale (de type sauvage) au migalastat est semblable à celle de la  $\alpha$ -Gal A contenant une mutation non sensible. Par conséquent, la réponse de la  $\alpha$ -Gal A à GALAFOLD chez les femmes hétérozygotes atteintes de la maladie de Fabry et porteuses de la même mutation sensible peut varier. En outre, la réponse pourrait être plus faible chez les femmes que chez les hommes atteints de la maladie de Fabry porteurs de la même mutation en raison de la suppression de l'activité de la protéine  $\alpha$ -Gal A de type sauvage chez les femmes hétérozygotes.

L'induction de l'activité de la  $\alpha$ -Gal A par le migalastat ne peut se produire qu'après la baisse de la concentration intracellulaire de migalastat en dessous du seuil d'inhibition. Par exemple, les fibroblastes provenant d'hommes atteints de la maladie de Fabry accumulent une quantité importante de GL-3. Une incubation de 7 jours dans le migalastat suivie d'une incubation de 3 jours sans migalastat a entraîné une baisse significative du taux cellulaire de GL-3. Par contre, une incubation de 10 jours dans le migalastat sans période hors traitement n'a pas altéré la concentration cellulaire de GL-3.

**Électrophysiologie cardiaque** : Dans le cadre d'une étude d'évaluation par ECG à répartition aléatoire, à double insu, à double placebo, contrôlée par placebo et par produit actif, et à quadruple permutation menée sur des sujets en bonne santé (N = 52), l'administration d'une dose unique de 150 mg ou de 1 250 mg de migalastat HCl n'a pas révélé d'effet d'importance clinique sur l'intervalle QTc, la durée du complexe QRS, l'intervalle PR ou la fréquence cardiaque.

**Variants sensibles à GALAFOLD** : Pour trouver des mutations associées à la maladie de Fabry susceptibles de présenter une réponse d'importance clinique à GALAFOLD, plus de 1 000 mutations ont été analysées à l'aide d'une épreuve in vitro dans des cellules HEK-293. Des lignées de cellules embryonnaires rénales humaines (HEK-293) ont été transfectées de façon transitoire à l'aide de variants (mutations) spécifiques du gène *GLA* pour produire des protéines  $\alpha$ -Gal A mutantes. Dans les cellules transfectées, la sensibilité des mutations du gène *GLA* a été évaluée après une incubation de 5 jours dans 10  $\mu$ mol/L de migalastat. Une mutation du gène *GLA* a été classée sensible au migalastat si l'activité de la  $\alpha$ -Gal A mutante qui en découle (mesurée dans les lysats cellulaires) répondait à deux critères : 1) hausse absolue de l'activité de  $\alpha$ -Gal A correspondant à  $\geq 3,0$  % de l'activité de la  $\alpha$ -Gal A de type sauvage et 2) hausse relative de l'activité de  $\alpha$ -Gal A correspondant à  $\geq 1,20$  fois l'activité de départ après traitement des cellules dans 10  $\mu$ M de migalastat pendant 5 jours. La concentration de 10  $\mu$ M de migalastat utilisée dans l'épreuve est proche de la  $C_{\max}$  plasmatique moyenne du migalastat à la suite de l'administration par voie orale d'une dose unique de 123 mg de migalastat chez des personnes en bonne santé (voir [10.3 Pharmacocinétique – Tableau 7](#)). Les mutations entraînant une réponse in vitro au migalastat mais ne répondant pas aux critères de sensibilité sont classées comme étant non sensibles.

La prévisibilité de l'ampleur des résultats cliniques basés sur l'épreuve dans des cellules HEK-293 validée selon les BPL est limitée. L'épreuve in vitro dans des cellules HEK-293 n'a pas évalué le transport des protéines  $\alpha$ -Gal A mutantes vers le lysosome ni la dissociation du migalastat des protéines  $\alpha$ -Gal A mutantes à l'intérieur du lysosome. De plus, le fait qu'une mutation du gène *GLA* cause la maladie de Fabry ou non n'a pas été évalué dans l'épreuve in vitro.

L'ampleur de la réponse in vitro à 10  $\mu$ M de migalastat varie d'une mutation sensible à l'autre. Parmi toutes les mutations sensibles énumérées dans le [Tableau 5](#), la hausse absolue d'activité de  $\alpha$ -Gal A varie de 3,0 % à 75,9 % de l'activité du type sauvage, la hausse relative d'activité de  $\alpha$ -Gal A varie de 1,2 à 37,34 fois l'activité de départ; l'activité de base moyenne varie entre la valeur SLD (sous la limite de détection) et 124,5 % de l'activité du type sauvage.

Des études cliniques de phase 3 ont été menées sur des patients atteints de la maladie de Fabry qui étaient dans l'ensemble porteurs de 43 des mutations sensibles énumérées dans le [Tableau 5](#).

**Études cliniques** : Une étude de phase 2 a été menée sur des patients atteints de la maladie de Fabry porteurs d'une mutation sensible. Le traitement par le migalastat chez chaque patient comprenait une augmentation de la dose de 25 à 100, puis à 250 mg de migalastat HCl deux fois par jour, chaque niveau de dose étant donné pendant deux semaines, suivie de 25 mg de migalastat HCl deux fois par jour pendant 6 semaines et enfin 50 mg de migalastat HCl une fois par jour pendant 6 semaines. La concentration urinaire de GL-3 a augmenté significativement par rapport à la valeur de départ en

fonction de la dose chez la plupart des patients aux doses de 25, de 100 et de 250 mg deux fois par jour. Environ la moitié des patients recevant la dose de 50 mg une fois par jour ont présenté une hausse modérée de la concentration urinaire de GL-3.

Une baisse de la concentration de GL-3 a été observée chez la plupart des patients masculins et féminins porteurs d'une mutation sensible traités par 150 mg de migalastat HCl tous les deux jours. Cette baisse n'a pas été exacerbée lorsque les patients sont passés à une dose plus élevée et moins fréquente (250 et 500 mg, 3 jours de traitement/4 jours sans traitement).

Les essais cliniques comprenaient 9 sujets masculins porteurs de 5 mutations non sensibles différentes et 10 sujets féminins porteurs de 7 mutations non sensibles différentes. GALAFOLD à 123 mg tous les deux jours a entraîné une hausse significative, par rapport à la valeur de départ, du taux plasmatique de lyso-Gb<sub>3</sub> et du taux urinaire de GL-3 chez tous les sujets masculins et chez 80 % des sujets féminins.

### 10.3 Pharmacocinétique

Les paramètres pharmacocinétiques obtenus dans le cadre des études sur une dose unique ou sur des doses multiples de GALAFOLD sont présentés dans le [Tableau 7](#).

**Tableau 7** Résumé des paramètres pharmacocinétiques plasmatiques du migalastat chez des sujets en bonne santé

	$C_{max}^a$	$t_{max}^b$ (h)	$t_{1/2}^c$ (h)	$ASC_{0-\infty}^a$ (ng·h/mL)	CL/F <sup>c</sup> (L/h)	$V_z/F^c$ (L)
<b>Dose unique de 150 mg de migalastat HCl par voie orale</b>	1 500 à 1 600 ng/mL ou environ 10 µM	3	4	10 000 à 13 000	4 à 6	77 à 133

<sup>a</sup> Plage approximative des moyennes dans l'ensemble des études de phase 1 à la suite d'une dose unique de 150 mg de migalastat HCl

<sup>b</sup> Médiane approximative dans l'ensemble des études de phase 1

<sup>c</sup> Plage approximative des moyennes dans l'ensemble des études de phase 1

#### Absorption :

La biodisponibilité absolue (ASC) pour une dose unique de 150 mg de migalastat HCl par voie orale est d'environ 75 %. À la suite d'une dose unique de 150 mg de migalastat HCl par voie orale, la concentration plasmatique maximale est atteinte après environ 3 heures. L'administration par voie orale de migalastat HCl à des doses variant entre 50 mg et 1 250 mg a entraîné une hausse liée à la dose de l'exposition plasmatique au migalastat ( $ASC_{0-\infty}$ ) et de la  $C_{max}$  du migalastat.

#### Effet des aliments

L'administration de migalastat HCl en même temps qu'un repas riche en gras ou 1 heure avant un repas léger ou riche en gras ou 1 heure après un repas léger a entraîné une baisse significative, variant entre 37 % et 42 %, de l'exposition totale moyenne au migalastat ( $ASC_{0-\infty}$ ) et une baisse variant entre 15 % et 40 % de l'exposition maximale moyenne au migalastat ( $C_{max}$ ) comparativement à la prise à jeun. L'exposition au GALAFOLD diminue d'environ 40 % lorsqu'il est pris avec des aliments; il ne doit donc pas

être pris dans les 2 heures précédant et les 2 heures suivant un repas. GALAFOLD doit être pris un jour sur deux au même moment de la journée afin de garantir des bienfaits optimaux pour le patient.

#### Effet des boissons

L'administration conjointe d'une dose unique de migalastat et de 280 mL de café contenant 190 mg de caféine a entraîné une baisse moyenne de 55 % de l'ASC<sub>0-∞</sub> et de 60 % de la C<sub>max</sub> par rapport à l'administration du migalastat avec de l'eau. Le temps nécessaire pour atteindre la concentration plasmatique maximale (t<sub>max</sub>) du migalastat n'a pas été modifié par l'administration de caféine par rapport à l'eau. Aucune modification pharmacocinétique cliniquement significative n'a été observée pour le migalastat lors de l'administration conjointe d'édulcorants naturels (saccharose) et artificiels (aspartame ou acésulfame potassique) (voir [4.4 Administration](#) et [9.5 Interactions médicament-aliment](#)).

#### **Distribution :**

Chez des volontaires en bonne santé, le volume de distribution (V<sub>z</sub>/F) du migalastat à la suite de l'administration par voie orale de doses uniques croissantes (25-675 mg de migalastat HCl) varie de 77 à 133 L, indiquant que le produit est bien distribué dans les tissus. Aucune liaison appréciable du [<sup>14</sup>C]-migalastat HCl aux protéines plasmatiques n'a été observée in vitro dans la plage de concentrations variant de 1 à 100 µM (de 200 à 19 900 ng/mL).

Des études non cliniques sur la distribution tissulaire, effectuées sur des souris et des rats, ont montré que le migalastat traverse la barrière hématoencéphalique.

#### **Métabolisme :**

D'après les données in vivo, le migalastat est un substrat de l'UGT, qui constitue une voie d'élimination mineure. Une étude pharmacocinétique menée sur des volontaires masculins en bonne santé, à qui on a administré 150 mg de [<sup>14</sup>C]-migalastat HCl, a révélé que 99 % de la dose radiomarquée récupérée dans le plasma est constituée de la forme inchangée du migalastat (77 %) et de 3 métabolites O-glucuroconjugués déshydrogénés, soit M1 à M3 (13 %). Environ 9 % de la radioactivité totale n'était pas attribuée à une substance précise.

#### **Élimination :**

Une étude pharmacocinétique menée sur des volontaires masculins en bonne santé, à qui on a administré 150 mg de [<sup>14</sup>C]-migalastat HCl, a révélé qu'environ 77 % de la dose radiomarquée est récupérée dans l'urine, et que 55 % de cette fraction sont excrétés sous la forme inchangée du migalastat et 5 % sous la forme des métabolites M1, M2 et M3 combinés. Environ 3 % de la dose radiomarquée totale n'était pas attribuée à des substances précises. Environ 20 % de la dose radiomarquée totale est excrétée dans les selles, la seule substance mesurée étant la forme inchangée du migalastat.

Aucune tendance en matière de clairance (CL/F) n'a été décelée à la suite de l'administration par voie orale de doses uniques croissantes (25-675 mg de migalastat HCl). À la dose de 150 mg, la CL/F est d'environ 11 à 14 l/h. À la suite de l'administration des mêmes doses, la demi-vie d'élimination moyenne (t<sub>1/2</sub>) varie d'environ 3 à 5 heures.

## Populations et états pathologiques particuliers :

- **Enfants et adolescents** : Les paramètres pharmacocinétiques du migalastat ont été caractérisés chez 20 sujets adolescents (âgés de 12 à moins de 18 ans et pesant au moins 45 kg) souffrant de la maladie de Fabry et ayant reçu le même schéma posologique que les adultes (une capsule de 123 mg de migalastat tous les deux jours), dans le cadre d'une étude ouverte de phase 3b (AT1001-020).

Une évaluation de l'exposition a été simulée chez les sujets adolescents (âgés de 12 à moins de 18 ans et pesant au moins 45 kg) recevant 123 mg de migalastat une fois tous les deux jours et a été comparée à celle des adultes recevant le même schéma posologique. L'ASC<sub>tau</sub> dérivée de la modélisation chez les sujets adolescents (âgés d'entre 12 ans et moins de 18 ans) était semblable à celle relatant l'exposition chez les adultes.

Aucun ajustement posologique n'est requis chez les adolescents âgés de 12 à moins de 18 ans et pesant au moins 45 kg. Voir la section [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) .

- **Personnes âgées** : Les études cliniques portant sur GALAFOLD comprenaient un petit nombre de patients âgés de 65 ans ou plus. L'effet de l'âge a été évalué dans une analyse pharmacocinétique de la clairance du migalastat plasmatique dans la population des sujets d'étude n'ayant jamais reçu d'ETS. La différence de clairance entre les patients atteints de la maladie de Fabry âgés de 65 ans ou plus et ceux âgés de moins de 65 ans était de 20 %, ce qui n'a pas été considéré comme étant d'importance clinique.
- **Sexe** : Les caractéristiques pharmacocinétiques du migalastat n'étaient pas significativement différentes entre les femmes et les hommes ni chez les volontaires en bonne santé, ni chez les patients atteints de la maladie de Fabry.
- **Origine ethnique** : Des données tirées d'une étude sur des sujets d'origine japonaise indiquent qu'il n'y a aucune différence liée à la race dans le profil pharmacocinétique du migalastat.
- **Insuffisance hépatique** : Aucune étude n'a été menée sur des sujets atteints d'insuffisance hépatique. En tenant compte des voies de métabolisme et d'excrétion, on ne s'attend pas à ce qu'une baisse de la fonction hépatique influence les paramètres pharmacocinétiques du migalastat.
- **Insuffisance rénale** : GALAFOLD n'a pas été étudié chez des patients atteints de la maladie de Fabry dont le DFGe est inférieur à 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. Dans une étude sur l'administration d'une dose unique de GALAFOLD à des sujets ne souffrant pas de la maladie de Fabry mais présentant une insuffisance rénale à divers degrés, l'exposition (ASC) était accrue de 4,3 fois chez les sujets souffrant d'insuffisance rénale grave (DFGe < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>). La t<sub>1/2</sub> plasmatique moyenne chez ces patients était d'environ 32 heures.

L'exposition (ASC) était accrue de 1,8 fois chez les sujets souffrant d'insuffisance rénale modérée (DFGe entre 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> et 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>). La t<sub>1/2</sub> plasmatique moyenne chez ces patients était d'environ 22 heures.

## 11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Conserver à température ambiante (entre 15 et 30 °C) dans l'emballage d'origine pour protéger le produit de l'humidité.

Conserver dans un endroit sûr, hors de portée des enfants.

Tout produit médicamenteux inutilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux exigences locales en vigueur.

## 12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Pour connaître les directives de mise au rebut, voir [11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT](#).

## PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

### 13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

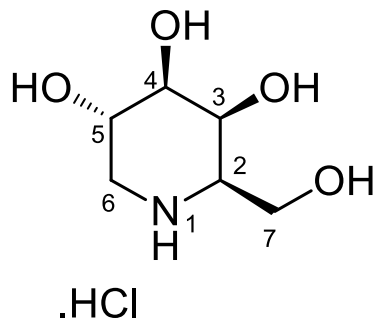
#### Substance pharmaceutique

Nom propre : chlorhydrate de migalastat (USAN); migalastat (INN)

Nom chimique : Chlorhydrate (1:1) de 2-(hydroxyméthyl)-, 3,4,5-pipéridinetriol, (2R,3S,4R,5S)

Formule moléculaire et masse moléculaire : C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>4</sub>•HCl, 199,63 g/mol (sel de chlorhydrate), 163,17 g/mol (base libre)

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : Le migalastat est un solide de couleur blanche ou presque blanche. Il est entièrement soluble en milieu aqueux à un pH compris entre 1,2 et 7,5. Son pH est de 4,7 (solution aqueuse à 1 % à température ambiante) et son pKa est de 7,47 ± 0,01.

Solvant	pH de la solution	Solubilité (mg/mL)	Température (°C)
Acide chlorhydrique	1,2	> 500	15 à 25
Tampon phtalate	4,6	> 500	15 à 25
Tampon phosphate	6,8	> 500	15 à 25
Tampon phosphate	7,5	> 500	15 à 25
Méthanol	s.o.	6	20
Éthanol	s.o.	< 1	20
Acétonitrile	s.o.	< 1	20

## 14 ESSAIS CLINIQUES

L'efficacité clinique et l'innocuité de GALAFOLD ont été évaluées dans le cadre de deux études pivots de phase 3 terminées et de deux études de prolongation en mode ouvert (PMO). Tous les patients ont reçu la dose recommandée de 123 mg de GALAFOLD aux deux jours. Les études cliniques de phase 3 ont été menées sur des patients atteints de la maladie de Fabry qui étaient dans l'ensemble porteurs de 43 des mutations sensibles énumérées dans le [Tableau 5](#).

### 14.1 Conception de l'essai et aspects démographiques de l'étude

**Tableau 8** Résumé des données démographiques des patients dans les études cliniques sur la maladie de Fabry

N° de l'étude	Conception de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n) <sup>1</sup>	Âge moyen (tranche)	Sexe
AT1001-012 (sujets recevant une enzymothérapie de substitution)	Phase 3, à répartition aléatoire, en mode ouvert, à comparateur actif	123 mg de GALAFOLD tous les deux jours par voie orale ou enzymothérapie de substitution (agalsidase alpha ou agalsidase bêta) par perfusion i.v. tous les 14 jours (conformément aux renseignements posologiques approuvés)  18 mois  (suivi d'une période de 12 mois en mode ouvert)	57	48,9 ans (de 18 à 72 ans)	25/32

N° de l'étude	Conception de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n) <sup>1</sup>	Âge moyen (tranche)	Sexe
AT1001-011 (sujets n'ayant jamais reçu d'enzymothérapie de substitution)	Essai de phase 3, à répartition aléatoire, à double insu, contrôlé par placebo	123 mg de GALAFOLD ou placebo tous les deux jours  voie orale  6 mois (suivi d'une période de 18 mois en mode ouvert)	67	42,2 ans (de 16 à 68 ans)	24/43

<sup>1</sup> Nombre de patients atteints de la maladie de Fabry répartis aléatoirement pour qui on a prédit une réponse au migalastat

Le premier essai de phase 3 (sur des sujets recevant une ETS), à répartition aléatoire, en mode ouvert et à comparateur actif d'une durée de 18 mois, visait à évaluer l'efficacité et l'innocuité de GALAFOLD par rapport à celles de l'enzymothérapie de substitution (ETS; agalsidase bêta ou agalsidase alpha) chez des sujets masculins ou féminins (de race blanche à 84 %) atteints de la maladie de Fabry qui recevaient une ETS avant leur inscription à l'étude et qui étaient porteurs d'une mutation sensible (déterminée par une épreuve in vitro validée selon les BPL, n = 52). Au départ, 53 % des patients présentaient un trouble neurologique, 72 % un trouble cardiaque et 75 % un trouble rénal. Les patients ont été répartis aléatoirement, dans un rapport de 1,5:1, pour passer à GALAFOLD (150 mg de migalastat HCl, tous les deux jours) ou poursuivre l'ETS. Après 18 mois de traitement, les patients du groupe de traitement par ETS sont passés à GALAFOLD (150 mg de migalastat HCl, tous les deux jours), alors que les patients du groupe de traitement par GALAFOLD ont poursuivi le même traitement pendant une période de prolongation de 12 mois.

Le second essai de phase 3 (sur des sujets n'ayant jamais reçu d'ETS), à répartition aléatoire, à double insu et contrôlé par placebo d'une durée de 6 mois (jusqu'au mois 6) comprenant une phase en mode ouvert de 18 mois, visait à évaluer l'efficacité et l'innocuité de GALAFOLD chez des sujets masculins et féminins (de race blanche à 97 %) atteints de la maladie de Fabry n'ayant jamais reçu d'ETS ou ayant déjà pris une ETS et l'ayant cessée depuis au moins 6 mois avant leur inscription à l'étude et qui étaient porteurs d'une mutation sensible (déterminée par une épreuve in vitro validée selon les BPL, n = 50; 32 femmes, 18 hommes). Les patients ont été répartis aléatoirement, dans un rapport de 1:1, pour recevoir soit GALAFOLD (150 mg de migalastat HCl, tous les deux jours) ou le placebo pendant 6 mois (étape 1), après quoi, à l'étape 2, les patients du groupe recevant GALAFOLD ont continué à le recevoir (150 mg de migalastat HCl, tous les deux jours) et les patients du groupe recevant le placebo sont passés à GALAFOLD (150 mg de migalastat HCl, tous les deux jours) pendant 6 mois, pour finir par une phase de prolongation ouverte où tous les patients de l'étape 2 ont continué à recevoir le traitement par GALAFOLD pendant 12 mois.

La première étude de PMO (étude AT1001-041), comprenant des patients des études de phase 2 et de phase 3, est terminée. L'étude AT1001-041 visait à évaluer l'innocuité (n = 85) et l'efficacité à long terme

(n = 68; patients porteurs d'une mutation sensible) du traitement par GALAFOLD (150 mg de migalastat HCl, tous les deux jours). Au total, 62 patients porteurs d'une mutation sensible ont participé à cette étude au complet. La durée moyenne d'exposition à GALAFOLD chez les patients porteurs d'une mutation sensible dans l'étude AT1001-041 était de 22 mois.

La seconde étude de PMO (étude AT1001-042) comprenait soit des patients qui arrivaient de l'étude de PMO AT1001-041 ou des patients qui ont poursuivi leur participation en passant directement de l'étude de phase 3 sur les sujets recevant une ETS (étude AT1001-012) à l'étude de PMO AT1001-042. La durée d'exposition moyenne à la dose commercialisée de GALAFOLD, soit 123 mg tous les deux jours, chez les patients de l'étude était de 32,3 ( $\pm$  12,3) mois (n = 82). La durée d'exposition maximale était de 51,9 mois.

## 14.2 Résultats de l'étude

### *Fonction rénale*

Dans l'essai chez les patients déjà traités par ETS, la fonction rénale est demeurée stable pendant jusqu'à 18 mois de traitement par GALAFOLD. La variation annualisée moyenne du  $DFGe_{CKD-EPI}$  chez les patients porteurs d'une mutation sensible était de -0,40 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (IC à 95 % : -2,272, 1,478; n = 34) dans le groupe recevant GALAFOLD comparativement à -1,03 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (IC à 95 % : -3,636, 1,575; n = 18) dans le groupe recevant l'ETS. La variation annualisée moyenne du  $DFGe_{CKD-EPI}$  par rapport à la valeur de départ chez les patients porteurs d'une mutation sensible traités pendant 30 mois par GALAFOLD était de -1,7 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (IC à 95 % : -2,7, -0,8; n = 31).

Dans l'essai chez les patients naïfs d'ETS, aucune différence d'importance clinique n'a été observée dans la fonction rénale pendant la période initiale de contrôle par placebo de 6 mois. Dans la période en mode ouvert, la fonction rénale est demeurée stable pendant 18-24 mois de traitement par GALAFOLD (18 mois pour les patients ayant reçu le placebo à l'étape 1 et 24 mois pour les patients ayant reçu GALAFOLD à l'étape 1). Après 18 ou 24 mois de traitement par GALAFOLD, la variation annualisée moyenne du  $DFGe_{CKD-EPI}$  chez les patients porteurs d'une mutation sensible était de -0,30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (IC à 95 % : -1,65, 1,04; n = 41).

Chez les patients n'ayant pas reçu d'ETS et passant de l'étude AT1001-011 à l'étude AT1001-041 de prolongation, la variation annualisée du  $DFGe_{CKD-EPI}$  chez les patients sous migalastat à 150 mg tous les deux jours est demeurée stable sur une période moyenne de 3,5 ans (minimum de 1,5 ans, maximum de 4,9 ans). La variation annualisée moyenne pendant cette période chez les patients porteurs d'une mutation sensible était de -0,75 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>/an (IC à 95 % : -1,89, 0,40; n = 41).

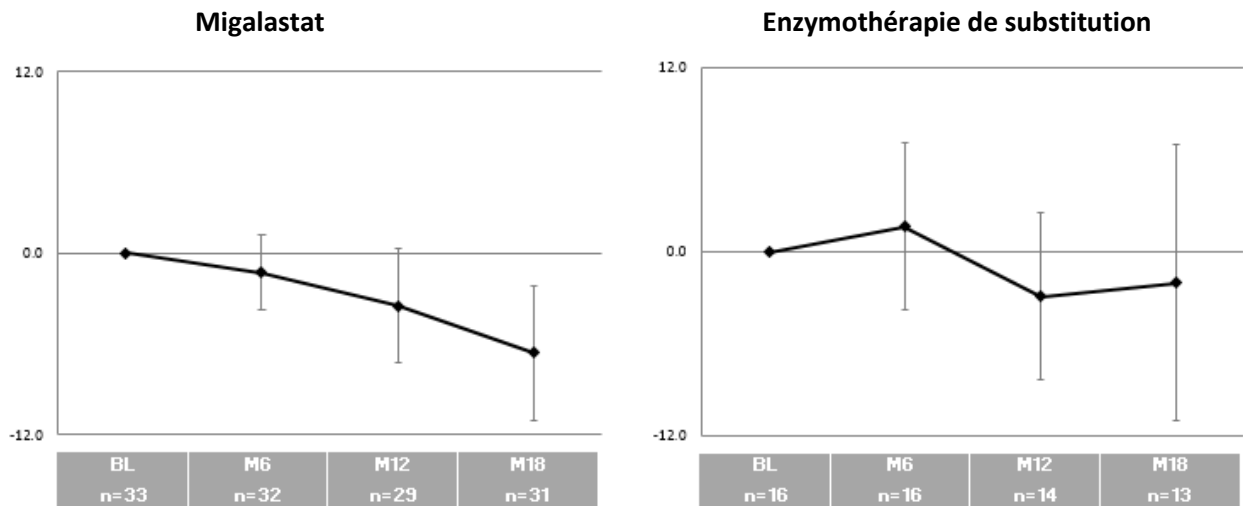
Chez les patients continuant le traitement dans l'étude AT1001-042, les résultats ont montré qu'après une durée moyenne de 5,2 ans, les patients n'ayant pas reçu d'ETS ont présenté une variation annualisée moyenne par rapport à la valeur au début de l'étude de -1,71 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (IC à 95 % : -2,83, -0,60; n = 47). Après un délai moyen de 4,3 ans, les patients recevant une ETS présentaient un taux annualisé de variation par rapport au départ de -1,78 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (IC à 95 % : -3,76, 0,20; n = 49).

### *Indice de masse ventriculaire gauche (iMVG)*

Une baisse statistiquement significative de l'iMVG (p < 0,05) après 18 mois de traitement par GALAFOLD a été observée dans l'essai chez les patients déjà traités par ETS. La variation de l'iMVG (g/m<sup>2</sup>), entre la valeur de départ et le mois 18, chez les patients présentant une hypertrophie ventriculaire gauche (femmes ayant au départ un iMVG > 95 g/m<sup>2</sup> et hommes ayant au départ un iMVG > 115 g/m<sup>2</sup>) était

de  $-8,4 \text{ g/m}^2$  (IC à 95 % :  $-15,7, 2,6$ ;  $n = 13$ ) pour le migalastat et de  $4,5 \text{ g/m}^2$  (IC à 95 % :  $-10,7, 18,4$ ;  $n = 5$ ) pour l'ETS. Chez les patients porteurs d'une mutation sensible, après 30 mois de traitement par GALAFOLD, la variation moyenne de l'iMVG par rapport à la valeur de départ était de  $-3,8$  (IC à 95 % :  $-8,9, 1,3$ ;  $n = 28$ ) alors que la variation moyenne de l'iMVG par rapport à la valeur de départ chez les patients présentant une hypertrophie ventriculaire gauche au départ était de  $-10,0$  (IC à 95 % :  $-16,6, -3,3$ ;  $n = 10$ ).

**Figure 1** Essai chez les patients déjà traités par ETS : variation de l'iMVG (moyenne et IC à 95 %) sur 18 mois sous migalastat ou sous enzymothérapie de substitution (ETS)



Les ordonnées présentent la variation de l'iMVG; les unités sont en  $\text{g/m}^2$   
 BL = valeur de départ; ERT = enzymothérapie de substitution; iMVG = indice de masse ventriculaire gauche; M = mois

Dans l'essai chez les patients naïfs d'ETS, aucune différence d'importance clinique n'a été observée dans l'iMVG pendant la période initiale de contrôle par placebo de 6 mois. La variation moyenne de l'iMVG, entre la valeur de départ et le mois 24, chez tous les patients porteurs d'une mutation sensible était de  $-9,1 \text{ g/m}^2$  (IC à 95 % :  $-16,90, -1,21$ ;  $n = 29$ ). Après le suivi dans le cadre de l'étude de PMO AT1001-041, la variation moyenne de l'iMVG, entre la valeur de départ et le mois 36, chez les patients porteurs d'une mutation sensible était de  $-8,3 \text{ g/m}^2$  (IC à 95 % :  $-17,06, 0,45$ ;  $n = 25$ ). La variation moyenne de l'iMVG, entre la valeur de départ et le mois 24, chez les patients porteurs d'une mutation sensible présentant une hypertrophie ventriculaire gauche au départ (femmes ayant au départ un iMVG  $> 95 \text{ g/m}^2$  ou hommes ayant au départ un iMVG  $> 115 \text{ g/m}^2$ ) était de  $-22,5 \text{ g/m}^2$  (IC à 95 % :  $-41,64, -3,36$ ;  $n = 9$ ). Après le suivi dans le cadre de l'étude de PMO AT1001-041, la variation moyenne de l'iMVG, par rapport à la valeur de départ, chez les patients porteurs d'une mutation sensible présentant une hypertrophie ventriculaire gauche au départ était de  $-30,0 \text{ g/m}^2$  (IC à 95 % :  $57,9, -2,2$ ;  $n = 4$ ) au mois 36 et de  $-33,1$  (IC à 95 % :  $-60,9, -5,4$ ;  $n = 4$ ) au mois 48.

Chez les patients ayant déjà reçu une ETS et les patients n'ayant pas reçu d'ETS, après le suivi dans l'étude clinique de PMO AT1001-042, la variation moyenne de l'iMVG par rapport à la valeur au début de l'étude AT1001-042 était de  $1,2 \text{ g/m}^2$  (IC à 95 % :  $-5,3, 7,7$ ;  $n = 15$ ) et de  $-5,6 \text{ g/m}^2$  (IC à 95 % :  $-28,5, 17,2$ ;  $n = 4$ ) respectivement, pour les patients traités par GALAFOLD pour une durée moyenne de 2,4 et de 2,9 ans (jusqu'à 4,0 et 4,3 ans, respectivement).

### *Substrat de la maladie*

Dans l'essai chez les patients naïfs d'ETS, GALAFOLD a entraîné une réduction statistiquement significative de la concentration plasmatique de lyso-Gb<sub>3</sub> et des inclusions de GL-3 dans les capillaires interstitiels rénaux chez les patients porteurs d'une mutation sensible. Les patients porteurs d'une mutation sensible assignés aléatoirement au traitement par GALAFOLD à l'étape 1 ont présenté une réduction ( $\pm$  ÉT) plus importante et statistiquement significative du nombre moyen d'inclusions de GL-3 dans les capillaires interstitiels ( $-0,25 \pm 0,10$ ;  $-39\%$ ,  $n = 25$ ) au mois 6 comparativement au groupe ayant reçu le placebo ( $+0,07 \pm 0,13$ ;  $+14\%$ ,  $n = 20$ ) ( $p = 0,008$ ). Les patients porteurs d'une mutation sensible qui ont reçu aléatoirement le placebo à l'étape 1 et qui sont passés à GALAFOLD au mois 6 (étape 2) ont également présenté une réduction statistiquement significative du nombre d'inclusions de GL-3 dans les capillaires interstitiels au mois 12 ( $-0,33 \pm 0,15$ ;  $-58\%$ ,  $n = 17$ ) ( $p = 0,014$ ). Une baisse qualitative du taux de GL-3 a été observée, au cours des 12 mois de traitement par GALAFOLD, dans plusieurs types de cellules rénales : podocytes, cellules mésangiales et cellules endothéliales glomérulaires, respectivement.

Dans l'essai chez les patients naïfs d'ETS, la variation médiane du taux plasmatique de lyso-Gb<sub>3</sub> (nmol/L) entre la valeur de départ et le mois 6 (étape 1) était de  $-2,37$  (plage : de  $-69,7$  à  $1,8$ ) chez les patients porteurs d'une mutation sensible recevant GALAFOLD ( $n = 18$ ) et de  $0,53$  (plage : de  $-21,5$  à  $16,3$ ) chez les patients porteurs d'une mutation sensible recevant le placebo ( $n = 13$ ) au mois 6. Les 13 patients porteurs d'une mutation sensible qui ont initialement reçu le placebo pendant 6 mois et qui sont passés à GALAFOLD pendant une autre période de 6 mois (étape 2) ont présenté une variation médiane du taux plasmatique de lyso-Gb<sub>3</sub> (nmol/L) de  $-2,72$  (plage : de  $-61,1$  à  $-0,3$ ). Les 18 patients porteurs d'une mutation sensible qui ont reçu GALAFOLD pendant 6 mois et qui ont poursuivi le traitement par GALAFOLD pendant une autre période de 6 mois ne présentaient aucune autre variation du taux plasmatique de lyso-Gb<sub>3</sub> au mois 12.

Dans l'essai chez les patients déjà traités par ETS, le taux plasmatique de lyso-Gb<sub>3</sub> a augmenté mais est demeuré faible chez les patients porteurs d'une mutation sensible traités par GALAFOLD pendant la période de 30 mois de l'étude. Le taux plasmatique de lyso-Gb<sub>3</sub> est également demeuré faible chez les patients sous ETS pendant jusqu'à 18 mois. La variation médiane du taux plasmatique de lyso-Gb<sub>3</sub> (nmol/L) entre la valeur de départ et le mois 18 était de  $0,54$  (plage : de  $-2,27$  à  $28,3$ ) chez les patients porteurs d'une mutation sensible recevant GALAFOLD ( $n = 30$ ) et de  $-0,03$  (plage : de  $-11,9$  à  $2,57$ ) chez les patients porteurs d'une mutation sensible sous ETS ( $n = 14$ ). La variation médiane du taux plasmatique de lyso-Gb<sub>3</sub> (nmol/L) entre la valeur de départ et le mois 30 était de  $0,81$  (plage : de  $-2,33$  à  $71,60$ ) chez les patients porteurs d'une mutation sensible ayant reçu GALAFOLD pendant 30 mois ( $n = 29$ ) et de  $1,46$  (plage : de  $-0,40$  à  $25,07$ ) chez les patients porteurs d'une mutation sensible qui sont passés de l'ETS à GALAFOLD au mois 18 ( $n = 9$ ).

### *Critères d'évaluation cliniques composés*

Dans l'essai chez les patients déjà traités par ETS, l'analyse d'un critère d'évaluation clinique composé, regroupant les événements rénaux, cardiaques et cérébrovasculaires ou les décès, a montré que la fréquence des événements observés dans le groupe de traitement par GALAFOLD était de  $29\%$  comparativement à  $44\%$  dans le groupe sous ETS sur une période de 18 mois.

**Tableau 9 Nombre (%) de patients dans la population à traiter modifiée qui ont présenté un événement du critère d'évaluation clinique composé**

Événement	GALAFOLD (n = 34)	Enzymothérapie de substitution (n = 18)
Système rénal	8 (24 %)	6 (33 %)
Cardiaque	2 (6 %)	3 (17 %)
Cérébrovasculaire	0 (0 %)	1 (6 %)
Décès	0 (0 %)	0 (0 %)
Tous types confondus	10 (29 %)	8* (44 %)

\* Deux patients recevant une ETS ont chacun subi 1 événement cardiaque et 1 événement rénal.

Les événements rénaux comprenaient une hausse de la protéinurie et une baisse du DFG (groupes de traitement par GALAFOLD et par ETS); les événements cardiaques comprenaient l'arythmie (groupes de traitement par GALAFOLD et par ETS) et l'insuffisance cardiaque (groupe de traitement par ETS seulement); l'événement cérébrovasculaire était un accident ischémique transitoire.

La fréquence des événements signalés pour le critère d'évaluation clinique composé chez les patients porteurs d'une mutation sensible traités par GALAFOLD pendant 30 mois (32 %; n = 10) était supérieure à celle observée pendant la période de traitement de 18 mois (23 %; n = 7).

#### *Population pédiatrique*

Dans l'étude multicentrique, ouverte et non contrôlée de phase 3b AT1001-020 d'une durée de 1 an, l'innocuité, les paramètres pharmacocinétiques (PK) et pharmacodynamiques (PD) et l'efficacité du traitement par migalastat (123 mg pris une fois tous les deux jours) ont été évalués chez 21 sujets adolescents (âgés d'entre 12 ans et moins de 18 ans et pesant au moins 45 kg) atteints de la maladie de Fabry et porteurs d'une mutation sensible du gène codant la  $\alpha$ -galactosidase A (GLA). Soit les sujets n'avaient jamais reçu d'enzymothérapie de substitution (ETS), soit ils avaient cessé l'ETS au moins 14 jours avant la sélection. Le délai moyen depuis le diagnostic de la maladie de Fabry était de 9,6 ( $\pm$  4,25) ans.

À un an, des résultats cohérents en matière de paramètres rénaux, cardiaques et pharmacodynamiques ont été observés par rapport aux valeurs au début de l'étude, ainsi que des réponses cohérentes selon les résultats rapportés par les patients. La variation moyenne globale (É-T) du DFG par rapport à la valeur de départ était de -1,6 (15,4) mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (n = 19). La variation moyenne globale (É-T) de l'iMVG par rapport à la valeur de départ était de -3,9 (13,5) g/m<sup>2</sup> (n = 18). L'iMVG a baissé chez 10 sujets et augmenté chez 8 sujets, mais il est resté à l'intérieur des limites normales chez tous les sujets à 12 mois. La concentration plasmatique de lyso-Gb<sub>3</sub> au départ était de 12,00 ng/mL; la variation moyenne globale (É-T) par rapport à la concentration plasmatique de lyso-Gb<sub>3</sub> au départ était de -0,06 (32,9) (n = 19). Une baisse de la concentration plasmatique de lyso-Gb<sub>3</sub> par rapport à la valeur de départ a été observée chez les sujets n'ayant jamais reçu d'ETS (médiane de -2,23 ng/mL, n = 9), alors que la concentration est demeurée généralement stable chez les sujets ayant déjà reçu une ETS (médiane de 0,54 ng/mL, n = 10). Il n'y a eu aucune variation notable des paramètres rapportés par le patient.

## **15 MICROBIOLOGIE**

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

### Toxicologie générale :

Des études de toxicité à doses répétées ont été menées pendant une période allant jusqu'à 6 mois sur des rats, jusqu'à 14 jours sur des chiens et jusqu'à 9 mois sur des singes. Chez les rats, les chiens et les singes, le migalastat a été généralement bien toléré, aucun signe de toxicité systémique n'ayant été observé.

Dans les études prolongées sur les rats et les singes, les doses les plus élevées à l'étude étaient définies comme étant les doses sans effet nocif observé (de l'anglais NOAEL, *No-Observed-Adverse-Effect-Level*). L'exposition systémique au migalastat à la NOAEL à la fin de l'étude dépassait largement l'exposition chez les humains recevant une dose pertinente sur le plan clinique de 150 mg de migalastat HCl une fois tous les deux jours ( $\geq 55$  fois d'après l'ASC dans les études de toxicité chronique).

### Cancérogénicité :

Dans une étude de cancérogénicité de 104 semaines menée sur des rats, une augmentation de l'incidence d'adénomes des cellules des îlots pancréatiques a été observée chez les rats mâles à une dose 19 fois supérieure à l'exposition (ASC) à la dose efficace sur le plan clinique. Il s'agit d'une tumeur spontanée courante chez les rats mâles nourris à volonté. Étant donné l'absence de résultats semblables chez les femelles, l'absence d'effet dans la batterie de tests de génotoxicité ou dans l'étude de cancérogénicité chez des souris Tg.rasH2 et l'absence de lésions pancréatiques pré-néoplasiques chez les rongeurs ou les singes, cette observation chez les rats mâles n'est pas considérée comme étant liée au traitement, et sa pertinence pour les humains est inconnue.

### Génotoxicité :

Le migalastat s'est révélé non mutagène dans une étude in vitro de mutagénicité sur 5 souches bactériennes de même que dans l'épreuve de mutation du gène Tk dans les cellules L5178Y de lymphome de souris en présence et en l'absence d'activation métabolique. In vivo, l'administration d'une dose de migalastat de 2 000 mg/kg/jour pendant 2 jours n'a pas induit la formation de micronoyaux dans des érythrocytes de moelle osseuse.

### Toxicologie sur la reproduction et le développement :

Chez les rats mâles, le traitement au migalastat a réduit la fertilité à un taux d'exposition systémique inférieur à celui atteint chez les humains à la dose pertinente sur le plan clinique ( $< 0,2$  fois, d'après l'ASC). Les effets sur la fertilité des mâles étaient réversibles après une période de récupération de 4 semaines sans traitement. Aux doses qui ont altéré la fertilité des mâles, aucun changement macroscopique ou histologique du système reproducteur mâle ni aucun changement des paramètres des spermatozoïdes pouvant expliquer la baisse de fertilité n'a été observé.

Dans l'étude de toxicité embryofœtale menée sur des lapins, une mortalité embryofœtale, une baisse du poids fœtal moyen, un retard d'ossification et une légère hausse de la fréquence des anomalies squelettiques mineures ont été observés à des doses associées à une toxicité maternelle ( $\geq 300$  mg/kg/jour;  $\geq 240$  fois, d'après l'ASC).

## RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

### LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr Galafold®

#### Capsules de migalastat

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **Galafold** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Parlez de votre état médical et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **Galafold**.

#### Pour quoi Galafold est-il utilisé?

Galafold est utilisé pour le traitement à long terme de la maladie de Fabry chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans ou plus qui présentent certaines mutations (changements) génétiques dans une enzyme appelée alpha-galactosidase A ( $\alpha$ -Gal A). Galafold ne doit pas être utilisé chez les patients atteints de la maladie de Fabry qui présentent d'autres mutations génétiques. Votre médecin effectuera un test génétique pour déterminer si vous pouvez prendre Galafold.

Galafold ne doit PAS être utilisé chez les enfants de moins de 12 ans ou les adolescents pesant moins de 45 kg.

#### Comment Galafold agit-il?

La maladie de Fabry est causée par un défaut de l'enzyme  $\alpha$ -Gal A. Celui-ci entraîne une accumulation anormale d'une substance grasse appelée globotriaosylcéramide (GL-3) dans les reins, le cœur et d'autres organes, ce qui cause les symptômes de la maladie de Fabry.

Galafold agit en corrigeant un défaut de l'enzyme  $\alpha$ -Gal A afin qu'elle puisse mieux fonctionner pour réduire la quantité de GL-3 qui s'est accumulée dans vos cellules et vos tissus. Cela aide les organes touchés par la maladie de Fabry à mieux fonctionner.

#### Quels sont les ingrédients de Galafold?

Ingrédients médicinaux : chlorhydrate de migalastat

Ingrédients non-médicinaux : encre d'imprimerie noire, gélatine, carmin d'indigo (bleu FD&C n° 2), stéarate de magnésium, amidon (de maïs) prégélatinisé et dioxyde de titane.

#### Galafold est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Capsule : 123 mg de migalastat (sous forme de chlorhydrate de migalastat)

#### Ne prenez pas Galafold si :

- vous êtes allergique au migalastat ou à l'un des autres ingrédients de Galafold;
- vous êtes allergique à l'un des composants du contenant de Galafold;
- vous recevez également un autre médicament utilisé pour traiter la maladie de Fabry appelé enzymothérapie de substitution;
- vous avez de graves problèmes de reins.

**Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre Galafold, afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Informez-le de toutes vos maladies ou de tous vos problèmes ou états de santé, notamment :**

- si vous avez des problèmes de reins;
- si vous avez des problèmes de foie;
- si vous ou votre partenaire envisagez une grossesse.

**Autres mises en garde à connaître :**

- **Grossesse :**  
Ne prenez pas Galafold si vous êtes enceinte. Galafold peut être nocif pour votre bébé à naître. Vous devez informer votre professionnel de la santé avant de prendre Galafold si vous êtes ou pensez être enceinte. Vous devez utiliser une méthode contraceptive efficace lorsque vous prenez Galafold. Consultez votre professionnel de la santé pour obtenir des conseils sur les méthodes efficaces de contraception.
- **Allaitement :**  
Vous ne devez pas allaiter si vous prenez Galafold car il peut passer dans votre lait maternel et nuire à votre bébé. Consultez votre professionnel de la santé si vous envisagez d'allaiter à l'avenir.
- **Fertilité :**  
On ne sait pas si Galafold a un effet sur la fertilité des hommes et des femmes. Consultez votre professionnel de la santé si vous et votre partenaire envisagez d'avoir un bébé à l'avenir.
- **Tests :**  
Avant que vous ne commenciez à prendre Galafold, votre professionnel de la santé procédera à des tests pour vérifier le bon fonctionnement de vos reins. Des tests seront également effectués pendant votre traitement avec Galafold pour vérifier l'effet de Galafold sur votre sang, vos reins et votre cœur. Ces tests seront effectués au moins tous les 6 mois, et peut-être plus souvent.
- **Conduite de véhicules et utilisation de machines :**  
Avant d'effectuer des tâches pouvant nécessiter une attention particulière, attendez de savoir comment vous réagissez à Galafold.

**Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine alternative.**

**Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec Galafold :**

- Autres médicaments utilisés pour traiter la maladie de Fabry appelés enzymothérapies de substitution, tels que l'agalsidase.
- Caféine. Cela comprend les médicaments, compléments et tout autre produit contenant de la caféine.

**Comment prendre Galafold :**

- Prenez une capsule tous les deux jours à la même heure.
- Ne prenez pas Galafold deux jours de suite.

- Prenez Galafold lorsque vous avez l'estomac vide . Votre corps pourrait ne pas absorber complètement le médicament si vous le prenez en mangeant. Ne consommez pas d'aliments ni de caféine pendant au moins 2 heures avant et pendant 2 heures après avoir pris Galafold. Cela vous donnera une période d'au moins 4 heures de jeûne.
- Vous pouvez boire de l'eau (nature, aromatisée, sucrée), des jus de fruits sans pulpe et des boissons gazeuses sans caféine pendant cette période de jeûne de 4 heures. Avalez la capsule en entier. Évitez de couper, d'écraser ou de mâcher la capsule.
- N'arrêtez pas de prendre ce médicament sans d'abord en parler à votre médecin.
- Galafold vous sera prescrit par un professionnel de la santé ayant de l'expérience dans le diagnostic et le traitement de la maladie de Fabry.
- Prenez toujours Galafold exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a indiqué.
- Si vous avez des doutes sur la façon de prendre Galafold, consultez votre professionnel de la santé.

Comment retirer une capsule :

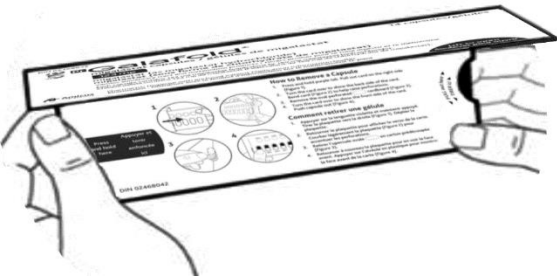
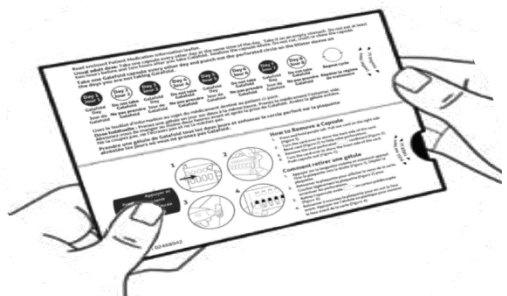
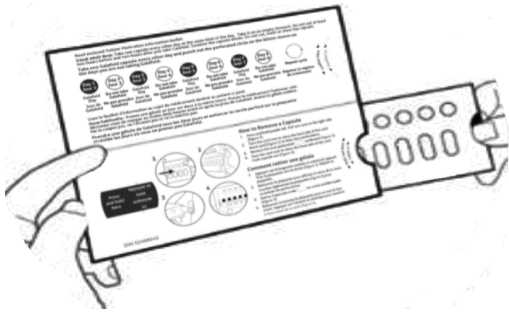
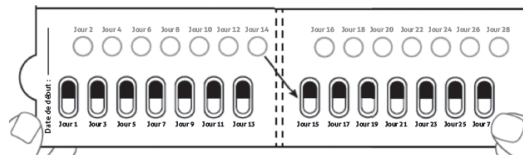
<p>Figure A</p> 	<p><b>Étape 1</b> : Retirez l'adhésif qui maintient le dessus de l'emballage scellé.</p> <p>Soulevez le dessus de votre boîte de Galafold (voir la figure A).</p>
<p>Figure B – Boîte ouverte</p> 	<p><b>Étape 2</b> : À l'aide de votre pouce, maintenez enfoncée la languette violette. La languette se trouve sur le côté <b>gauche</b> de la boîte (voir la figure B). Passez à l'étape 3.</p>

Figure C



**Étape 3 :** Maintenant, saisissez la languette située sur le côté **droit** où il est écrit « Tirez ici » et tirez la plaquette alvéolaire pliée (voir la figure C).

Figure D – Face avant de la plaquette alvéolaire



**Étape 4 :** Dépliez la plaquette alvéolaire (voir la figure D).

Votre Galafold est emballé dans une plaquette alvéolaire. Chaque plaquette de Galafold contient 14 capsules et 14 cercles en carton blanc. Chaque plaquette dure 28 jours. Les cercles en carton blanc servent à vous rappeler de prendre Galafold tous les **deux** jours.

Les capsules et les cercles en carton blanc pour les jours 1 à 14 du cycle se trouvent sur le côté gauche de la plaquette alvéolaire. Après le jour 14, suivez la flèche pour passer aux capsules et aux cercles en carton prévus pour les jours 15 à 28 du cycle. Ceux-ci se trouvent sur le côté droit de la plaquette alvéolaire (voir la figure E).

Figure E – Face avant de la plaquette alvéolaire

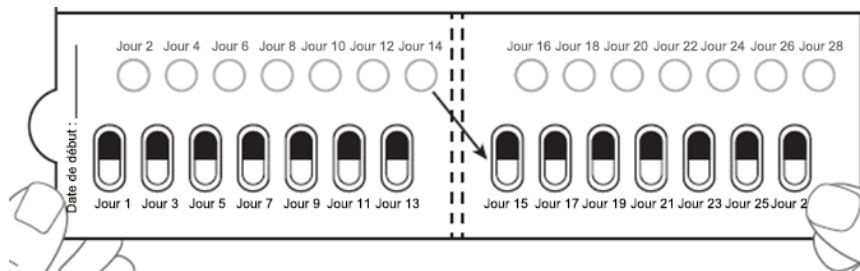
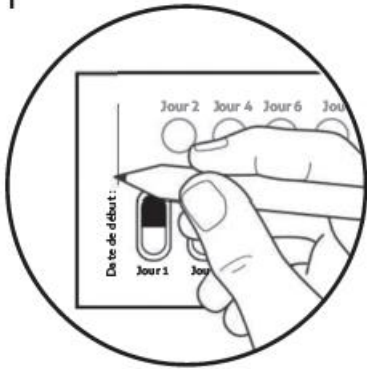
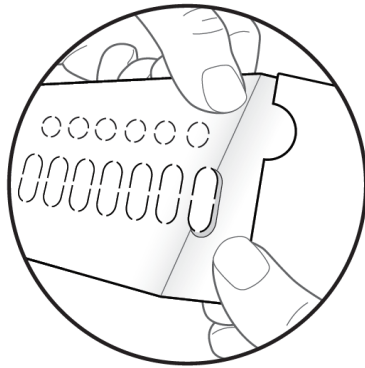


Figure F – Face avant de la plaquette alvéolaire



**Étape 5** : Le premier jour de la prise de Galafold à partir d'une nouvelle plaquette alvéolaire, écrivez la date sur la plaquette (voir la figure F). L'endroit prévu pour la date est étiqueté « Date de début : ».

Figure G – Face arrière de la plaquette alvéolaire



**Étape 6** : Retournez la plaquette alvéolaire pour voir la face arrière de la plaquette.

Trouvez la capsule à retirer.  
Pliez la plaquette alvéolaire comme sur l'illustration (voir la figure G). Cela aidera à soulever les perforations ovales.

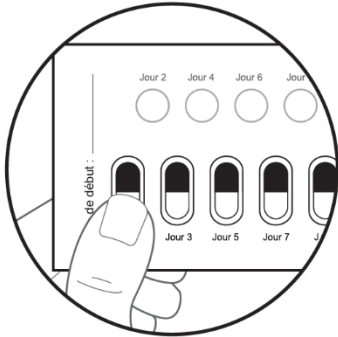
Figure H – Face arrière de la plaquette alvéolaire



**Étape 7** : Retirez le carton perforé ovale (voir la figure H).

Remarque : Une fois le carton retiré, le côté blanc de la feuille d'aluminium peut être présent. Ce n'est pas grave.

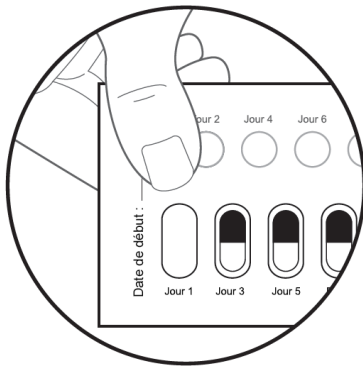
Figure I – Face avant de la plaquette alvéolaire



**Étape 8 :** Retournez la plaquette alvéolaire pour voir la face avant de la plaquette.

Poussez la capsule vers l'extérieur (voir la figure I).

Figure J – Face avant de la plaquette alvéolaire



**Étape 9 :** Le jour suivant, passez au cercle en carton blanc perforé étiqueté « Jour 2 », situé sur la rangée supérieure.

Appuyez sur le cercle en carton blanc pour le retirer (voir la figure J).

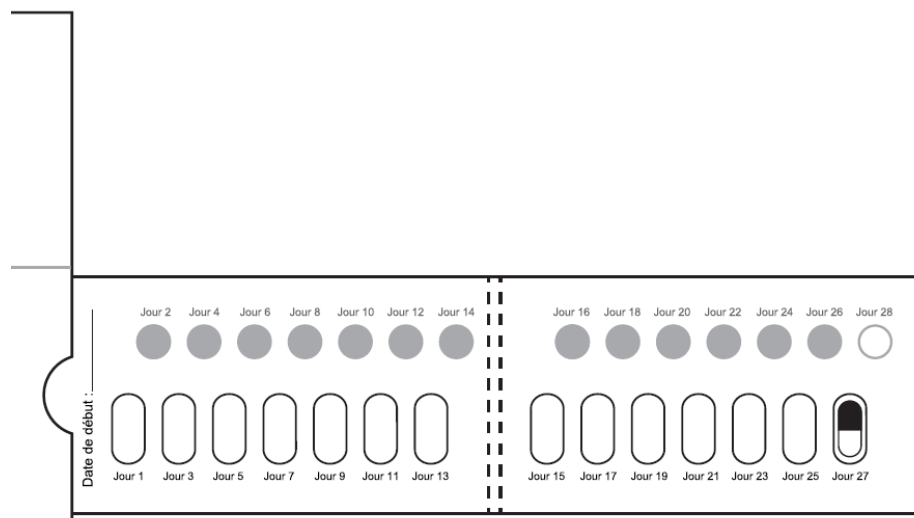
Remarque : Le retrait de ce cercle vous aidera à vous rappeler du jour où vous ne prenez pas Galafold.

Prenez une capsule de Galafold tous les **deux** jours.

Fermez l'emballage et rangez-le après chaque utilisation.

Après le jour 2, passez au jour 3 et ainsi de suite jusqu'à la fin des 28 jours sur la plaquette alvéolaire. Alternez entre prendre la capsule et éliminer les cercles de carton blanc perforés pour chaque jour du cycle, jusqu'au jour 28 inclusivement. Voir la figure K.

Figure K – Face avant de la plaquette alvéolaire dépliée



#### Dose habituelle :

Adultes et adolescents (12 ans ou plus **et** pesant au moins 45 kg) :

Une capsule de 123 mg tous les deux jours

#### Surdosage :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de Galafold, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

#### Dose oubliée :

- Si vous oubliez de prendre votre capsule et qu'il s'est écoulé moins de 12 heures depuis le moment où vous auriez dû la prendre :
  - Prenez la capsule dès que vous vous en souvenez.
- Si vous oubliez de prendre votre capsule et qu'il s'est écoulé plus de 12 heures depuis le moment où vous auriez dû la prendre :
  - Ne prenez pas la capsule oubliée.
  - Attendez et prenez une capsule le prochain jour où vous devriez normalement prendre ce médicament.
- Ne prenez jamais Galafold deux jours de suite.
- Ne prenez jamais deux capsules pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

## Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Galafold?

En prenant Galafold, vous pourriez ressentir des effets secondaires autres que ceux qui figurent dans cette liste. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

- maux de tête, migraine (maux de tête intenses, habituellement d'un côté de la tête)
- douleur ou malaise abdominal, y compris douleur à la partie supérieure de l'abdomen
- douleur au dos
- douleur sur le flanc (douleur dans le côté)
- douleur articulaire
- douleur musculaire dans la poitrine
- douleurs, contractions, spasmes ou faiblesse musculaires
- douleur au cou et torticolis
- douleur aux bras ou aux jambes
- démangeaisons de l'œil
- changement de la vision
- étourdissements ou sensation de tournis
- troubles du sommeil, y compris somnolence (endormissement ou assoupissement) et insomnie (difficulté à s'endormir ou à rester endormi)
- tremblements (mouvements involontaires de tremblements ou de secousses)
- problèmes de mémoire
- sentiment d'agressivité ou d'impatience
- augmentation ou diminution du sens du toucher ou de la sensation
- augmentation ou diminution de l'appétit
- changement des selles typiques ou normales
- constipation
- envie soudaine de passer des selles ou incapacité à contrôler les selles
- indigestion
- nausées et vomissements
- augmentation ou diminution du poids
- sécheresse de la bouche
- sueurs abondantes
- sueurs nocturnes (transpiration excessive pendant la nuit)
- sensation de chaleur
- sensation de fatigue
- fièvre
- sensation d'état grippal (courbatures, sensation de fatigue, fièvre)
- besoin fréquent d'uriner
- gonflement localisé
- inflammation (douleur, rougeur et gonflement)
- gonflement de l'avant du cou causé par une enflure de la glande thyroïde (goître)
- sécheresse dans les zones habituellement humides comme la bouche, la gorge ou le vagin
- démangeaisons
- éruption cutanée, rougeur ou changements dans la pigmentation de la peau
- perte des cheveux

- saignement de nez
- écoulement nasal
- éternuement
- toux
- inflammation du nez et du fond de gorge (rhinopharyngite)

Galafold peut entraîner des résultats anormaux des analyses sanguines. Votre professionnel de la santé décidera quand effectuer des analyses sanguines et en interprétera les résultats.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquer avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiate
	Cas graves seulement	Dans tous les cas	
<b>COURANT</b>			
<b>Ataxie</b> (manque de coordination musculaire) : difficulté à marcher ou difficulté à accomplir des tâches de motricité fine, manque de coordination	✓		
<b>Fibrillation auriculaire</b> (rythme cardiaque anormal, rapide et irrégulier) : douleurs thoraciques occasionnelles, palpitations cardiaques, évanouissement, étourdissements, rythme cardiaque rapide, essoufflement		✓	
<b>Calculs biliaires, dilatation biliaire</b> (présence d'un calcul dans le canal biliaire, élargissement du canal biliaire) : douleur soudaine et intense du côté supérieur droit de l'abdomen, fièvre ou frissons, jaunisse (jaunissement des yeux ou de la peau), urine foncée, démangeaisons, selles de couleur claire, nausées et vomissements		✓	
<b>Présence de sang dans les selles</b>		✓	
<b>Malaises thoraciques</b>	✓		
<b>Dépression</b>		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquer avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiate
	Cas graves seulement	Dans tous les cas	
<b>Diarrhée</b> : selles molles ou liquides	✓		
<b>Respiration difficile ou laborieuse</b>		✓	
<b>Hypertension</b> (pression artérielle élevée) : maux de tête, changements de la vision, nausées et vomissements	✓		
<b>Hypoglycémie</b> (faible taux de sucre dans le sang) : changements de l'humeur ou de la vision, évanouissement ou sensation d'évanouissement, maux de tête, faim, rythme cardiaque rapide, tremblements, transpiration	✓		
<b>Syndrome du côlon irritable</b> (accès de douleur ou de crampes abdominales, ballonnements, diarrhée et/ou constipation) : gonflements, gaz excessifs		✓	
<b>Troubles du mouvement</b> : mouvements musculaires involontaires, manque de coordination, tremblements	✓		
<b>Ischémie myocardique</b> (manque d'afflux sanguin vers le cœur pouvant entraîner une crise cardiaque) : apparition soudaine d'une douleur, d'une pression ou d'un malaise à la poitrine, sensation d'évanouissement, sensation d'anxiété, essoufflement, rythme cardiaque irrégulier, nausées, transpiration soudaine et abondante			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquer avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiate
	Cas graves seulement	Dans tous les cas	
<b>Palpitations</b> : perception des battements cardiaques, papillotements du cœur, battements cardiaques rapides ou forts		✓	
<b>Paresthésie</b> (picotements dans les extrémités) : sensation de picotements ou de fourmillements dans les mains ou les pieds	✓		
<b>Néuralgie</b> (douleur le long des nerfs) : crises soudaines de douleurs vives, intenses et fulgurantes		✓	
<b>Œdème périphérique</b> (accumulation de liquide dans les bras ou les jambes qui provoque le gonflement et la raideur du tissu touché et peut entraîner une prise de poids)		✓	
<b>Protéinurie</b> (protéines dans l'urine) : aspect trouble de l'urine, urine mousseuse et, dans les cas graves, gonflement des pieds et des jambes et prise de poids		✓	
<b>Psoriasis</b> (maladie chronique de la peau) : plaques rouges, prurigineuses et squameuses de la peau	✓		
<b>Infection des voies urinaires</b> : difficulté à uriner ou besoin accru d'uriner, douleur ou sensation de brûlure lors du passage de l'urine, douleur dans le bassin ou le milieu du dos, urine d'aspect trouble		✓	
<b>PEU COURANT</b>			
<b>Problèmes d'équilibre</b>	✓		

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquer avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiate
	Cas graves seulement	Dans tous les cas	
<b>Lésions hépatiques</b> (dommages au foie) : douleurs abdominales, urine foncée, fatigue, perte d'appétit, nausées, vomissements, jaunissement de la peau ou des yeux (jaunisse)		✓	
<b>FRÉQUENCE INCONNUE</b>			
Œdème de Quincke (gonflement soudain de la peau ou des muqueuses [par ex. lèvres, langue, yeux, etc.]), difficulté à respirer; gonflement du visage, des mains et des pieds, des organes génitaux, de la langue ou de la gorge; gonflement du tube digestif provoquant une diarrhée, des nausées ou des vomissements			✓

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

#### Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

**Entreposage :**

- Conserver à une température comprise entre 15 °C et 30 °C dans l'emballage d'origine pour protéger le produit de l'humidité.
- Garder hors de la portée et de la vue des enfants.
- Ne pas utiliser ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et sur la plaquette alvéolaire après la mention « EXP ».  
La date de péremption correspond au dernier jour du mois indiqué.
- Ne pas jeter les médicaments à l'égout ou dans les ordures ménagères. Demander au pharmacien comment jeter les capsules non utilisées.

**Pour en savoir davantage au sujet de Galafold, vous pouvez :**

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada ([https:// www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html](https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html)), le site Web du fabricant ([www.almacgroup.com](http://www.almacgroup.com)), ou peut être obtenu en téléphonant au + 44 (0) 28 3833 2200.

Le présent dépliant a été rédigé par :

Amicus Therapeutics Canada Inc.  
100 King Street West, Suite 1600  
1 First Canadian Place  
Toronto ON M5X 1G5  
Canada

Dernière révision MAR 18, 2026