

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Galafold 123 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tobolka obsahuje migalastatum 123 mg ve formě migalastati hydrochloridum. Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka.

Tvrdá tobolka velikosti 2 (6,4 x 18,0 mm) s neprůhledným modrým víčkem a neprůhledným bílým tělem s označením „A1001“ vytištěným černým inkoustem obsahující bílý až světle hnědý prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Galafold je indikován k dlouhodobé léčbě dospělých a dospívajících ve věku od 16 let s potvrzenou diagnózou Fabryho nemoci (deficit α -galaktosidázy A), kteří vykazují příslušnou mutaci (viz tabulky v bodě 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu přípravkem Galafold musí zahájit a sledovat specializovaný lékař se zkušenostmi s diagnostikou a léčbou Fabryho nemoci. Přípravek Galafold není určen k současnému užívání s enzymovou substituční terapií (viz bod 4.4).

Dávkování

Doporučené dávkování u dospělých a dospívajících ve věku od 16 let je 123 mg migalastatu (1 tobolka) jednou za dva dny ve stejnou dobu.

Vynechaná dávka

Přípravek Galafold se nemá užívat ve dvou po sobě následujících dnech. Pokud dojde k úplnému vynechání dávky pro daný den, má si pacient vynechanou dávku přípravku Galafold vzít pouze v případě, že ji užije do 12 hodin od doby, kdy si ji měl jako obvykle vzít. Pokud už uplynulo více než 12 hodin, má pacient pokračovat v užívání přípravku Galafold až další plánovaný den a čas užívání podle režimu dávkování jednou za dva dny.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Galafold u dětí ve věku od 0 do 15 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Zvláštní populace

Starší pacienti

S ohledem na věk není nutná žádná úprava dávkování (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

Užívání přípravku Galafold se nedoporučuje u pacientů s Fabryho nemocí, kteří mají odhadovanou hodnotu GFR nižší než 30 ml/min/1,73 m² (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater není nutná žádná úprava dávkování přípravku Galafold (viz bod 5.2).

Způsob podání

Perorální podání. Expozice přípravku Galafold se při užití spolu s jídlem snižuje přibližně o 40 %, a proto pacient nemá jíst alespoň 2 hodiny před užitím a 2 hodiny po užití přípravku Galafold, tzn. že má být minimálně 4 hodiny nalačno. Během této doby je možné pít čiré tekutiny včetně sycených nápojů. Přípravek Galafold je třeba užívat každý druhý den ve stejnou dobu, aby byly zajištěny optimální přínosy pro pacienta.

Tobolky je třeba polykat vcelku. Tobolky se nelámou, nedrtí ani nežvýkají.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

U pacientů, u nichž byla zahájena léčba přípravkem Galafold nebo kteří byli na tuto léčbu převedeni, se doporučuje pravidelně sledovat funkci ledvin, echokardiografické parametry a biochemické markery (každých 6 měsíců). V případě významného klinického zhoršení je nutné zvážit další klinické hodnocení nebo přerušení léčby přípravkem Galafold.

Přípravek Galafold není indikován k použití u pacientů s nepředmětnými mutacemi (viz bod 5.1).

U pacientů léčených tímto přípravkem nebylo zaznamenáno snížení proteinurie.

Použití přípravku Galafold se nedoporučuje u pacientů se závažnou renální insuficiencí definovanou jako odhadovaná hodnota GFR nižší než 30 ml/min/1,73² (viz bod 5.2).

Z omezených údajů vyplývá, že současné podání jedné dávky přípravku Galafold a infuze standardní enzymové substituční terapie zvyšuje expozici agalsidáze až pětkrát. Z této studie rovněž vyplynulo, že agalsidáza nemá žádný účinek na farmakokinetiku migalastatu. Přípravek Galafold není určen k současnému užívání s enzymovou substituční terapií.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Na základě *in vitro* údajů migalastat neindukuje CYP1A2, 2B6 či 3A4. Migalastat navíc není inhibítozem ani substrátem CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 či 3A4/5. Migalastat není substrátem MDR1 nebo BCRP, ani není inhibítozem lidských efluxních transportérů BCRP, MDR1 nebo BSEP. Rovněž není substrátem pro MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3 a OCT2, ani inhibítozem lidských transportérů zpětného vychytávání OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1 a MATE2-K.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy v reprodukčním věku / mužská a ženská antikoncepce

Podávání přípravku Galafold se u žen v reprodukčním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje.

Těhotenství

Údaje o podávání přípravku Galafold těhotným ženám jsou omezené. U králíků byla vývojová toxicita zaznamenána pouze u dávek, které jsou pro matku toxické (viz bod 5.3). Podávání přípravku Galafold se v těhotenství nedoporučuje.

Kojení

Není známo, zda se přípravek Galafold vylučuje do lidského mateřského mléka. Ukázalo se nicméně, že migalastat se vylučuje do mléka laktujících samic potkanů. Riziko v souvislosti s expozicí migalastatu u kojených dětí tedy nelze vyloučit. Je nutné učinit rozhodnutí, zda přestat kojit, anebo přerušit léčbu přípravkem Galafold, a to s ohledem na přínosy kojení pro dítě ve srovnání s přínosy léčby pro matku.

Fertilita

Účinky přípravku Galafold na fertilitu nebyly u lidí zkoumány. S léčbou migalastatem ve všech hodnocených dávkách byla u samic potkanů asociována přechodná a plně reverzibilní neplodnost. Úplná reverzibilita byla zaznamenána 4 týdny po vysazení dávek. Podobné předklinické výsledky byly zaznamenány v souvislosti s léčbou jinými iminocukry (viz bod 5.3). Migalastad neměl na fertilitu samic potkanů vliv.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Galafold nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastějšími nežádoucími účinky byla bolest hlavy, která se vyskytovala přibližně u 10 % pacientů užívajících přípravek Galafold.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Frekvence jsou definovány takto: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit). V rámci každé skupiny s danou frekvencí jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající frekvence pro každou třídu orgánových systémů.

Tabulka 1: Nežádoucí účinky přípravku Galafold v klinických studiích

Třída orgánových systémů	Velmi časté	Časté
Psychiatrické poruchy		Deprese
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	Parestesie Závratě Hypestezie
Poruchy ucha a labyrintu		Vertigo
Srdeční poruchy		Palpitace
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Dyspnoe Epistaxe

Gastrointestinální poruchy		Průjem Nauzea Bolest břicha Zácpa Sucho v ústech Nucení na stolicí Dyspepsie
Poruchy kůže a podkožní tkáň		Vyrážka Pruritus
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň		Svalové spasmy Myalgie Tortikolis Bolest v končetině
Poruchy ledvin a močových cest		Proteinurie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Únava Bolest
Vyšetření		Zvýšená hladina kreatininu fosfokinázy v krvi Zvýšení tělesné hmotnosti

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

V případě předávkování se doporučuje všeobecná lékařská péče. Nejčastějším nežádoucím účinkem hlášeným v souvislosti s užíváním přípravku Galafold v dávkách do 1 250 mg byla bolest hlavy a v dávkách do 2 000 mg závratě.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Trávicí trakt a metabolismus, různá léčiva
ATC kód: A16AX14

Fabryho nemoc je progresivní porucha lysozomálního střádání vázaná na X chromozom, která postihuje muže i ženy. Mutace v genu *GLA* způsobující Fabryho nemoc mají za následek deficit lysozomálního enzymu α -galaktosidázy A (α -Gal A), který je nezbytný pro metabolismus glykosfingolipidového substrátu (např. GL-3, lyso-Gb₃). Snížená aktivita α -Gal A je tudíž asociována s progresivní akumulací substrátu ve zranitelných orgánech a tkáních, což vede k morbiditě a mortalitě spojené s Fabryho nemocí.

Mechanismus účinku

Některé mutace *GLA* mohou vyvolávat tvorbu abnormálně složených a nestabilních mutantních forem α -Gal A. Migalastat je farmakologický šaperon navržený pro selektivní a reverzibilní vazbu s vysokou afinitou na aktivní místa některých mutantních forem α -Gal A s genotypy označovanými jako

předmětné mutace. Navázání migalastatu stabilizuje tyto mutantní formy α -Gal A v endoplazmatickém retikulu a zprostředkovává jejich řádný transport do lysozomů. Po vstupu do lysozomů obnovuje disociace migalastatu aktivitu α -Gal A, což vede ke katabolismu GL-3 a souvisejících substrátů.

Mutace *GLA*, které jsou z hlediska léčby přípravkem Galafold předmětné či nikoliv, jsou uvedeny níže v tabulkách 2 a 3. Zdravotníci pracovníci naleznou mutace *GLA* rovněž na adrese www.galafoldamenabilitytable.com.

Uvedené změny nukleotidů znamenají potenciální změny sekvence DNA, jejichž výsledkem jsou mutace aminokyselin. Mutace aminokyselin (změna sekvence proteinů) je při stanovení významu nejdůležitější. Pokud je dvojitá mutace přítomna na stejném chromozomu (u mužů i u žen), je pacient způsobilý pro léčbu, pokud je dvojitá mutace uvedena v tabulce 2 v rámci jedné položky (např. D55V/Q57L). Pokud je dvojitá mutace přítomna na různých chromozomech (pouze u žen), je pacientka způsobilá pro léčbu, pokud je v tabulce 2 uvedena kterákoli z daných dvou mutací.

Tabulka 2: Tabulka předmětnosti přípravku Galafold (migalastat)

Změna nukleotidu	Změna nukleotidu	Změna proteinové sekvence
c.7C>G	c.C7G	L3V
c.8T>C	c.T8C	L3P
c.[11G>T; 620A>C]	c.G11T/A620C	R4M/Y207S
c.37G>A	c.G37A	A13T
c.37G>C	c.G37C	A13P
c.43G>A	c.G43A	A15T
c.44C>G	c.C44G	A15G
c.53T>G	c.T53G	F18C
c.58G>C	c.G58C	A20P
c.59C>A	c.C59A	A20D
c.70T>C nebo c.70T>A	c.T70C nebo c.T70A	W24R
c.70T>G	c.T70G	W24G
c.72G>C nebo c.72G>T	c.G72C nebo c.G72T	W24C
c.95T>C	c.T95C	L32P
c.97G>T	c.G97T	D33Y
c.98A>G	c.A98G	D33G
c.100A>G	c.A100G	N34D
c.101A>C	c.A101C	N34T
c.101A>G	c.A101G	N34S
c.102T>G nebo c.102T>A	c.T102G nebo c.T102A	N34K
c.103G>C nebo c.103G>A	c.G103C nebo c.G103A	G35R
c.104G>A	c.G104A	G35E
c.104G>T	c.G104T	G35V
c.107T>C	c.T107C	L36S
c.107T>G	c.T107G	L36W
c.108G>C nebo c.108G>T	c.G108C nebo c.G108T	L36F
c.109G>A	c.G109A	A37T
c.110C>T	c.C110T	A37V
c.122C>T	c.C122T	T41I
c.124A>C nebo c.124A>T	c.A124C nebo c.A124T	M42L
c.124A>G	c.A124G	M42V
c.125T>A	c.T125A	M42K
c.125T>C	c.T125C	M42T
c.125T>G	c.T125G	M42R

Tabulka 2: Tabulka předmětnosti přípravku Galafold (migalastat)

Změna nukleotidu	Změna nukleotidu	Změna proteinové sekvence
c.126G>A nebo c.126G>C nebo c.126G>T	c.G126A nebo c.G126C nebo c.G126T	M42I
c.137A>C	c.A137C	H46P
c.142G>C	c.G142C	E48Q
c.152T>A	c.T152A	M51K
c.153G>A nebo c.153G>T nebo c.153G>C	c.G153A nebo c.G153T nebo c.G153C	M51I
c.157A>G	c.A157G	N53D
c.[157A>C; 158A>T]	c.A157C/A158T	N53L
c.160C>T	c.C160T	L54F
c.161T>C	c.T161C	L54P
c.164A>G	c.A164G	D55G
c.164A>T	c.A164T	D55V
c.[164A>T; 170A>T]	c.A164T/A170T	D55V/Q57L
c.167G>T	c.G167T	C56F
c.167G>A	c.G167A	C56Y
c.170A>T	c.A170T	Q57L
c.175G>A	c.G175A	E59K
c.178C>A	c.C178A	P60T
c.178C>T	c.C178T	P60S
c.179C>T	c.C179T	P60L
c.196G>A	c.G196A	E66K
c.197A>G	c.A197G	E66G
c.207C>A nebo c.207C>G	c.C207A nebo c.C207G	F69L
c.214A>G	c.A214G	M72V
c.216G>A nebo c.216G>T nebo c.216G>C	c.G216A nebo c.G216T nebo c.G216C	M72I
c.218C>T	c.C218T	A73V
c.227T>C	c.T227C	M76T
c.239G>A	c.G239A	G80D
c.247G>A	c.G247A	D83N
c.253G>A	c.G253A	G85S
c.254G>A	c.G254A	G85D
c.[253G>A; 254G>A]	c.G253A/G254A	G85N
c.[253G>A; 254G>T; 255T>G]	c. G253A/G254T/T255G	G85M
c.261G>C nebo c.261G>T	c.G261C nebo c.G261T	E87D
c.265C>T	c.C265T	L89F
c.272T>C	c.T272C	I91T
c.288G>A nebo c.288G>T nebo c.288G>C	c.G288A nebo c.G288T nebo c.G288C	M96I
c.289G>C	c.G289C	A97P
c.290C>T	c.C290T	A97V
c.305C>T	c.C305T	S102L
c.311G>T	c.G311T	G104V
c.316C>T	c.C316T	L106F
c.322G>A	c.G322A	A108T
c.326A>G	c.A326G	D109G
c.334C>G	c.C334G	R112G
c.335G>A	c.G335A	R112H
c.337T>A	c.T337A	F113I

Tabulka 2: Tabulka předmětnosti přípravku Galafold (migalastat)

Změna nukleotidu	Změna nukleotidu	Změna proteinové sekvence
c.337T>C nebo c.339T>A nebo c.339T>G	c.T337C nebo c.T339A nebo c.T339G	F113L
c.352C>T	c.C352T	R118C
c.361G>A	c.G361A	A121T
c.368A>G	c.A368G	Y123C
c.373C>T	c.C373T	H125Y
c.374A>T	c.A374T	H125L
c.376A>G	c.A376G	S126G
c.383G>A	c.G383A	G128E
c.399T>G	c.T399G	I133M
c.404C>T	c.C404T	A135V
c.408T>A nebo c.408T>G	c.T408A nebo c.T408G	D136E
c.416A>G	c.A416G	N139S
c.419A>C	c.A419C	K140T
c.427G>A	c.G427A	A143T
c.431G>A	c.G431A	G144D
c.431G>T	c.G431T	G144V
c.434T>C	c.T434C	F145S
c.436C>T	c.C436T	P146S
c.437C>G	c.C437G	P146R
c.454T>C	c.T454C	Y152H
c.455A>G	c.A455G	Y152C
c.466G>A	c.G466A	A156T
c.467C>T	c.C467T	A156V
c.471G>C nebo c.471G>T	c.G471C nebo c.G471T	Q157H
c.484T>G	c.T484G	W162G
c.493G>C	c.G493C	D165H
c.494A>G	c.A494G	D165G
c.[496C>G; 497T>G]	c.C496G/T497G	L166G
c.496C>G	c.C496G	L166V
c.496_497delinsTC	c.496_497delinsTC	L166S
c.499C>G	c.C499G	L167V
c.506T>C	c.T506C	F169S
c.511G>A	c.G511A	G171S
c.520T>C	c.T520C	C174R
c.520T>G	c.T520G	C174G
c.525C>G nebo c.525 C>A	c.C525G nebo c.C525A	D175E
c.539T>G	c.T539G	L180W
c.540G>C	c.G540C	L180F
c.548G>C	c.G548C	G183A
c.548G>A	c.G548A	G183D
c.550T>A	c.T550A	Y184N
c.551A>G	c.A551G	Y184C
c.553A>G	c.A553G	K185E
c.559A>G	c.A559G	M187V
c.559_564dup	c.559_564dup	p.M187_S188dup
c.560T>C	c.T560C	M187T
c.561G>T nebo c.561G>A nebo c.561G>C	c.G561T nebo c.G561A nebo c.G561C	M187I
c.572T>A	c.T572A	L191Q

Tabulka 2: Tabulka předmětnosti přípravku Galafold (migalastat)

Změna nukleotidu	Změna nukleotidu	Změna proteinové sekvence
c.581C>T	c.C581T	T194I
c.584G>T	c.G584T	G195V
c.586A>G	c.A586G	R196G
c.593T>C	c.T593C	I198T
c.595G>A	c.G595A	V199M
c.596T>C	c.T596C	V199A
c.596T>G	c.T596G	V199G
c.599A>G	c.A599G	Y200C
c.602C>T	c.C602T	S201F
c.602C>A	c.C602A	S201Y
c.608A>T	c.A608T	E203V
c.609G>C nebo c.609G>T	c.G609C nebo c.G609T	E203D
c.613C>A	c.C613A	P205T
c.613C>T	c.C613T	P205S
c.614C>T	c.C614T	P205L
c.619T>C	c.T619C	Y207H
c.620A>C	c.A620C	Y207S
c.623T>G	c.T623G	M208R
c.628C>T	c.C628T	P210S
c.629C>T	c.C629T	P210L
c.638A>G	c.A638G	K213R
c.638A>T	c.A638T	K213M
c.640C>T	c.C640T	P214S
c.641C>T	c.C641T	P214L
c.643A>G	c.A643G	N215D
c.644A>G	c.A644G	N215S
c.644A>T	c.A644T	N215I
c.[644A>G; 937G>T]	c.A644G/G937T	N215S/D313Y
c.646T>G	c.T646G	Y216D
c.647A>G	c.A647G	Y216C
c.655A>C	c.A655C	I219L
c.656T>A	c.T656A	I219N
c.656T>C	c.T656C	I219T
c.659G>A	c.G659A	R220Q
c.659G>C	c.G659C	R220P
c.662A>C	c.A662C	Q221P
c.671A>C	c.A671C	N224T
c.671A>G	c.A671G	N224S
c.673C>G	c.C673G	H225D
c.683A>G	c.A683G	N228S
c.687T>A nebo c.687T>G	c.T687A nebo c.T687G	F229L
c.695T>C	c.T695C	I232T
c.713G>A	c.G713A	S238N
c.716T>C	c.T716C	I239T
c.720G>C nebo c.720G>T	c.G720C nebo c.G720T	K240N
c.724A>G	c.A724G	I242V
c.724A>T	c.A724T	I242F
c.725T>A	c.T725A	I242N
c.725T>C	c.T725C	I242T
c.728T>G	c.T728G	L243W

Tabulka 2: Tabulka předmětnosti přípravku Galafold (migalastat)

Změna nukleotidu	Změna nukleotidu	Změna proteinové sekvence
c.729G>C nebo c.729G>T	c.G729C nebo c.G729T	L243F
c.730G>A	c.G730A	D244N
c.730G>C	c.G730C	D244H
c.733T>G	c.T733G	W245G
c.740C>G	c.C740G	S247C
c.747C>G nebo c.747C>A	c.C747G nebo c.C747A	N249K
c.749A>C	c.A749C	Q250P
c.749A>G	c.A749G	Q250R
c.750G>C	c.G750C	Q250H
c.758T>C	c.T758C	I253T
c.758T>G	c.T758G	I253S
c.760-762delGTT	c.760_762delGTT	p.V254del
c.769G>C	c.G769C	A257P
c.770C>G	c.C770G	A257G
c.772G>C nebo c.772G>A	c.G772C nebo c.G772A	G258R
c.773G>T	c.G773T	G258V
c.776C>G	c.C776G	P259R
c.776C>T	c.C776T	P259L
c.779G>A	c.G779A	G260E
c.779G>C	c.G779C	G260A
c.781G>A	c.G781A	G261S
c.781G>C	c.G781C	G261R
c.781G>T	c.G781T	G261C
c.788A>G	c.A788G	N263S
c.790G>T	c.G790T	D264Y
c.794C>T	c.C794T	P265L
c.800T>C	c.T800C	M267T
c.805G>A	c.G805A	V269M
c.806T>C	c.T806C	V269A
c.809T>C	c.T809C	I270T
c.810T>G	c.T810G	I270M
c.811G>A	c.G811A	G271S
c.[811G>A; 937G>T]	c.G811A/G937T	G271S/D313Y
c.812G>A	c.G812A	G271D
c.823C>G	c.C823G	L275V
c.827G>A	c.G827A	S276N
c.829T>G	c.T829G	W277G
c.831G>T nebo c.831G>C	c.G831T nebo c.G831C	W277C
c.832A>T	c.A832T	N278Y
c.835C>G	c.C835G	Q279E
c.838C>A	c.C838A	Q280K
c.840A>T nebo c.840A>C	c.A840T nebo c.A840C	Q280H
c.844A>G	c.A844G	T282A
c.845C>T	c.C845T	T282I
c.850A>G	c.A850G	M284V
c.851T>C	c.T851C	M284T
c.860G>T	c.G860T	W287L
c.862G>C	c.G862C	A288P
c.866T>G	c.T866G	I289S
c.868A>C nebo c.868A>T	c.A868C nebo c.A868T	M290L

Tabulka 2: Tabulka předmětnosti přípravku Galafold (migalastat)

Změna nukleotidu	Změna nukleotidu	Změna proteinové sekvence
c.869T>C	c.T869C	M290T
c.870G>A nebo c.870G>C nebo c.870G>T	c.G870A nebo c.G870C nebo c.G870T	M290I
c.871G>A	c.G871A	A291T
c.877C>A	c.C877A	P293T
c.881T>C	c.T881C	L294S
c.884T>G	c.T884G	F295C
c.886A>G	c.A886G	M296V
c.886A>T nebo c.886A>C	c.A886T nebo c.A886C	M296L
c.887T>C	c.T887C	M296T
c.888G>A nebo c.888G>T nebo c.888G>C	c.G888A nebo c.G888T nebo c.G888C	M296I
c.893A>G	c.A893G	N298S
c.897C>G nebo c.897C>A	c.C897G nebo c.C897A	D299E
c.898C>T	c.C898T	L300F
c.899T>C	c.T899C	L300P
c.901C>G	c.C901G	R301G
c.902G>C	c.G902C	R301P
c.902G>A	c.G902A	R301Q
c.902G>T	c.G902T	R301L
c.907A>T	c.A907T	I303F
c.908T>A	c.T908A	I303N
c.911G>A	c.G911A	S304N
c.911G>C	c.G911C	S304T
c.919G>A	c.G919A	A307T
c.922A>G	c.A922G	K308E
c.924A>T nebo c.924A>C	c.A924T nebo c.A924C	K308N
c.925G>C	c.G925C	A309P
c.926C>T	c.C926T	A309V
c.928C>T	c.C928T	L310F
c.931C>G	c.C931G	L311V
c.935A>G	c.A935G	Q312R
c.936G>T nebo c.936G>C	c.G936T nebo c.G936C	Q312H
c.937G>T	c.G937T	D313Y
c.[937G>T; 1232G>A]	c.G937T/G1232A	D313Y/G411D
c.938A>G	c.A938G	D313G
c.946G>A	c.G946A	V316I
c.947T>G	c.T947G	V316G
c.950T>C	c.T950C	I317T
c.955A>T	c.A955T	I319F
c.956T>C	c.T956C	I319T
c.959A>T	c.A959T	N320I
c.962A>G	c.A962G	Q321R
c.962A>T	c.A962T	Q321L
c.963G>C nebo c.963G>T	c.G963C nebo c.G963T	Q321H
c.964G>A	c.G964A	D322N
c.964G>C	c.G964C	D322H
c.966C>A nebo c.966C>G	c.C966A nebo c.C966G	D322E
c.968C>G	c.C968G	P323R
c.973G>A	c.G973A	G325S

Tabulka 2: Tabulka předmětnosti přípravku Galafold (migalastat)

Změna nukleotidu	Změna nukleotidu	Změna proteinové sekvence
c.973G>C	c.G973C	G325R
c.978G>C nebo c.978G>T	c.G978C nebo c.G978T	K326N
c.979C>G	c.C979G	Q327E
c.980A>T	c.A980T	Q327L
c.983G>C	c.G983C	G328A
c.989A>G	c.A989G	Q330R
c.1001G>A	c.G1001A	G334E
c.1010T>C	c.T1010C	F337S
c.1012G>A	c.G1012A	E338K
c.1016T>A	c.T1016A	V339E
c.1027C>A	c.C1027A	P343T
c.1028C>T	c.C1028T	P343L
c.1033T>C	c.T1033C	S345P
c.1046G>C	c.G1046C	W349S
c.1055C>G	c.C1055G	A352G
c.1055C>T	c.C1055T	A352V
c.1061T>A	c.T1061A	I354K
c.1066C>G	c.C1066G	R356G
c.1066C>T	c.C1066T	R356W
c.1067G>A	c.G1067A	R356Q
c.1067G>C	c.G1067C	R356P
c.1072G>C	c.G1072C	E358Q
c.1073A>C	c.A1073C	E358A
c.1073A>G	c.A1073G	E358G
c.1074G>T nebo c.1074G>C	c.G1074T nebo c.G1074C	E358D
c.1076T>C	c.T1076C	I359T
c.1078G>A	c.G1078A	G360S
c.1078G>T	c.G1078T	G360C
c.1079G>A	c.G1079A	G360D
c.1082G>A	c.G1082A	G361E
c.1082G>C	c.G1082C	G361A
c.1084C>A	c.C1084A	P362T
c.1085C>T	c.C1085T	P362L
c.1087C>T	c.C1087T	R363C
c.1088G>A	c.G1088A	R363H
c.1102G>A	c.G1102A	A368T
c.1117G>A	c.G1117A	G373S
c.1124G>A	c.G1124A	G375E
c.1153A>G	c.A1153G	T385A
c.1168G>A	c.G1168A	V390M
c.1172A>C	c.A1172C	K391T
c.1184G>A	c.G1184A	G395E
c.1184G>C	c.G1184C	G395A
c.1192G>A	c.G1192A	E398K
c.1202_1203insGACTTC	c.1202_1203insGACTTC	p.T400_S401dup
c.1208T>C	c.T1208C	L403S
c.1225C>G	c.C1225G	P409A
c.1225C>T	c.C1225T	P409S
c.1225C>A	c.C1225A	P409T
c.1228A>G	c.A1228G	T410A

Tabulka 2: Tabulka předmětnosti přípravku Galafold (migalastat)

Změna nukleotidu	Změna nukleotidu	Změna proteinové sekvence
c.1229C>T	c.C1229T	T410I
c.1232G>A	c.G1232A	G411D
c.1235C>A	c.C1235A	T412N
c.1253A>G	c.A1253G	E418G
c.1261A>G	c.A1261G	M421V

NP GAL 0719

Mutace, které jsou z hlediska léčby přípravkem Galafold nepředmětné, jsou uvedeny v tabulce 3 níže.

NEZNÁMÁ ve sloupci „změna proteinové sekvence“ znamená, že změny proteinové sekvence způsobené mutacemi nelze jednoduše odvodit ze změn nukleotidů a musí být experimentálně stanoveny. V těchto případech otazníky v doprovodných závorkách vyjadřují, že uvedené změny nebyly experimentálně ověřeny, a tudíž nemusí být správné.

Tabulka 3: Nepředmětné mutace pro přípravek Galafold (migalastat)

Změna nukleotidu	Změna nukleotidu	Změna proteinové sekvence
c.1A>C nebo c.1A>T	c.A1C nebo c.A1T	M1L
c.1A>G	c.A1G	M1V
c.2T>G	c.T2G	M1R
c.2T>C	c.T2C	M1T
c.2T>A	c.T2A	M1K
c.3G>A nebo c.3G>T nebo c.3G>C	c.G3A nebo c.G3T nebo c.G3C	M1I
c.19G>T	c.G19T	E7X
c.41T>C	c.T41C	L14P
c.43G>C	c.G43C	A15P
c.44C>A	c.C44A	A15E
c.46C>G	c.C46G	L16V
c.47T>A	c.T47A	L16H
c.47T>C	c.T47C	L16P
c.47T>G	c.T47G	L16R
c.53T>C	c.T53C	F18S
c.56T>A	c.T56A	L19Q
c.56T>C	c.T56C	L19P
c.59C>T	c.C59T	A20V
c.61C>T	c.C61T	L21F
c.62T>C	c.T62C	L21P
c.62T>G	c.T62G	L21R
c.71G>A nebo c.72G>A	c.G71A nebo c.G72A	W24X
c.92C>T	c.C92T	A31V
c.109G>C	c.G109C	A37P
c.118C>G	c.C118G	P40A
c.118C>T	c.C118T	P40S
c.119C>A	c.C119A	P40H
c.119C>G	c.C119G	P40R
c.119C>T	c.C119T	P40L
c.127G>C	c.G127C	G43R
c.127G>A	c.G127A	G43S
c.128G>A	c.G128A	G43D

Tabulka 3: Nepředělné mutace pro přípravek Galafold (migalastat)

Změna nukleotidu	Změna nukleotidu	Změna proteinové sekvence
c.128G>T	c.G128T	G43V
c.131G>A nebo c.132G>A	c.G131A nebo c.G132A	W44X
c.132G>T nebo c.132G>C	c.G132T nebo c.G132C	W44C
c.134T>C	c.T134C	L45P
c.134T>G	c.T134G	L45R
c.134_138delTGCACinsGCTCG	c.134_138delTGCACinsGCTCG	L45R/H46S
c.136C>T	c.C136T	H46Y
c.137A>T	c.A137T	H46L
c.137A>G	c.A137G	H46R
c.[138C>G; 153G>T; 167G>T]	c.C138G/G153T/G167T	H46Q/M51I/C56F
c.139T>C nebo c.139T>A	c.T139C nebo c.T139A	W47R
c.139T>G	c.T139G	W47G
c.140G>A nebo 141G>A	c.G140A nebo G141A	W47X
c.140G>T	c.G140T	W47L
c.141G>C nebo c.141G>T	c.G141C nebo c.G141T	W47C
c.142G>A	c.G142A	E48K
c.144G>T nebo c.144G>C	c.G144T nebo c.G144C	E48D
c.145C>T	c.C145T	R49C
c.145C>A	c.C145A	R49S
c.145C>G	c.C145G	R49G
c.146G>C	c.G146C	R49P
c.146G>T	c.G146T	R49L
c.149T>G	c.T149G	F50C
c.154T>G	c.T154G	C52G
c.154T>C	c.T154C	C52R
c.154T>A nebo c.155G>C	c.T154A nebo c.G155C	C52S
c.155G>A	c.G155A	C52Y
c.156C>A	c.C156A	C52X
c.156C>G	c.C156G	C52W
c.166T>G	c.T166G	C56G
c.166T>A nebo c.167G>C	c.T166A nebo c.G167C	C56S
c.168C>A	c.C168A	C56X
c.187T>C	c.T187C	C63R
c.188G>A	c.G188A	C63Y
c.187T>A nebo c.188G>C	c.T187A nebo c.G188C	C63S
c.194G>C (místo domělého dělení)	c.G194C (místo domělého dělení)	NEZNÁMÉ (S65T)
c.194G>T (místo domělého dělení)	c.G194T (místo domělého dělení)	NEZNÁMÉ (S65I)
c.196G>C	c.G196C	E66Q
c.[196G>C; 1061T>A]	c.G196C/T1061A	E66Q/I354K
c.202C>T	c.C202T	L68F
c.206T>C	c.T206C	F69S
c.208A>G	c.A208G	M70V
c.215T>G	c.T215G	M72R
c.218C>A	c.C218A	A73E
c.227T>G	c.T227G	M76R
c.228G>C nebo c.228G>A nebo c.228G>T	c.G228C nebo c.G228A nebo c.G228T	M76I

Tabulka 3: Nepředělné mutace pro přípravek Galafold (migalastat)

Změna nukleotidu	Změna nukleotidu	Změna proteinové sekvence
c.233C>G nebo c.233C>A	c.C233G nebo c.C233A	S78X
c.235G>T	c.G235T	E79X
c.241T>C nebo c.241T>A	c.T241C nebo c.T241A	W81R
c.242G>A nebo c.243G>A	c.G242A nebo c.G243A	W81X
c.242G>C	c.G242C	W81S
c.243G>T nebo c.243G>C	c.G243T nebo c.G243C	W81C
c.244A>T	c.A244T	K82X
c.256T>G	c.T256G	Y86D
c.256T>C	c.T256C	Y86H
c.257A>G	c.A257G	Y86C
c.258T>G nebo c.258T>A	c.T258G nebo c.T258A	Y86X
c.262T>G	c.T262G	Y88D
c.266T>A	c.T266A	L89H
c.266T>C	c.T266C	L89P
c.266T>G	c.T266G	L89R
c.268T>C	c.T268C	C90R
c.269G>A	c.G269A	C90Y
c.270C>A	c.C270A	C90X
c.274G>C	c.G274C	D92H
c.274G>A	c.G274A	D92N
c.274G>T	c.G274T	D92Y
c.275A>G	c.A275G	D92G
c.275A>T	c.A275T	D92V
c.277G>A	c.G277A	D93N
c.277G>T	c.G277T	D93Y
c.278A>G	c.A278G	D93G
c.278A>T	c.A278T	D93V
c.279C>G nebo c.279C>A	c.C279G nebo c.C279A	D93E
c.280T>G	c.T280G	C94G
c.280T>A nebo c.281G>C	c.T280A nebo c.G281C	C94S
c.[280T>A; 281G>C]	c.T280A/G281C	C94T
c.281G>A	c.G281A	C94Y
c.281G>T	c.G281T	C94F
c.283T>G	c.T283G	W95G
c.284G>A nebo c.285G>A	c.G284A nebo c.G285A	W95X
c.284G>T	c.G284T	W95L
c.284G>C	c.G284C	W95S
c.285G>T nebo c.285G>C	c.G285T nebo c.G285C	W95C
c.295C>T	c.C295T	Q99X
c.299G>A	c.G299A	R100K
c.299G>C	c.G299C	R100T
c.305C>G nebo c.305C>A	c.C305G nebo c.C305A	S102X
c.307G>C	c.G307C	E103Q
c.307G>T	c.G307T	E103X
c.317T>G	c.T317G	L106R
c.319C>T	c.C319T	Q107X
c.320A>T	c.A320T	Q107L
c.331C>T	c.C331T	Q111X
c.334C>T	c.C334T	R112C
c.334C>A	c.C334A	R112S

Tabulka 3: Nepředělné mutace pro přípravek Galafold (migalastat)

Změna nukleotidu	Změna nukleotidu	Změna proteinové sekvence
c.338T>C	c.T338C	F113S
c.347G>T	c.G347T	G116V
c.350T>G	c.T350G	I117S
c.355C>T	c.C355T	Q119X
c.354_368del15	c.354_368del15	Q119_Y123del5
c.358C>G	c.C358G	L120V
c.[358C>T; 359T>C]	c.C358T/T359C	L120S
c.359T>C	c.T359C	L120P
c.[359T>C; 361G>A]	c.T359C/G361A	L120P/A121T
c.361G>C	c.G361C	A121P
c.369T>G nebo c.369T>A	c.T369G nebo c.T369A	Y123X
c.371T>A	c.T371A	V124D
c.374A>C	c.A374C	H125P
c.379A>T	c.A379T	K127X
c.386T>C	c.T386C	L129P
c.389A>G	c.A389G	K130R
c.392T>A	c.T392A	L131Q
c.392T>C	c.T392C	L131P
c.394G>A nebo c.394G>C	c.G394A nebo c.G394C	G132R
c.395G>A	c.G395A	G132E
c.395G>C	c.G395C	G132A
c.398T>A	c.T398A	I133N
c.400T>C	c.T400C	Y134H
c.400T>G	c.T400G	Y134D
c.401A>C	c.A401C	Y134S
c.402T>G nebo c.402T>A	c.T402G nebo c.T402A	Y134X
c.406G>C	c.G406C	D136H
c.406G>T	c.G406T	D136Y
c.412G>A nebo c.412G>C	c.G412A nebo c.G412C	G138R
c.413G>A	c.G413A	G138E
c.416A>C	c.A416C	N139T
c.422C>A	c.C422A	T141N
c.422C>T	c.C422T	T141I
c.424T>C	c.T424C	C142R
c.425G>A	c.G425A	C142Y
c.426C>A	c.C426A	C142X
c.426C>G	c.C426G	C142W
c.427G>C	c.G427C	A143P
c.439G>A nebo c.439G>C	c.G439A nebo c.G439C	G147R
c.440G>A	c.G440A	G147E
c.443G>A	c.G443A	S148N
c.442A>C nebo c.444T>A nebo c.444T>G	c.A442C nebo c.T444A nebo c.T444G	S148R
c.453C>G nebo c.453C>A	c.C453G nebo c.C453A	Y151X
c.456C>A nebo c.456C>G	c.C456A nebo c.C456G	Y152X
c.463G>C	c.G463C	D155H
c.467C>A	c.C467A	A156D
c.469C>T	c.C469T	Q157X
c.484T>C nebo c.484T>A	c.T484C nebo c.T484A	W162R
c.485G>A nebo c.486G>A	c.G485A nebo c.G486A	W162X

Tabulka 3: Nepředmětné mutace pro přípravek Galafold (migalastat)

Změna nukleotidu	Změna nukleotidu	Změna proteinové sekvence
c.485G>T	c.G485T	W162L
c.486G>C nebo c.486G>T	c.G486C nebo c.G486T	W162C
c.488G>T	c.G488T	G163V
c.491T>G	c.T491G	V164G
c.493G>T	c.G493T	D165Y
c.494A>T	c.A494T	D165V
c.500T>A	c.T500A	L167Q
c.500T>C	c.T500C	L167P
c.503A>G	c.A503G	K168R
c.504A>C nebo c.504A>T	c.A504C nebo c.A504T	K168N
c.508G>A	c.G508A	D170N
c.508G>C	c.G508C	D170H
c.509A>G	c.A509G	D170G
c.509A>T	c.A509T	D170V
c.511G>C	c.G511C	G171R
c.511G>T	c.G511T	G171C
c.512G>A	c.G512A	G171D
c.514T>G	c.T514G	C172G
c.514T>C	c.T514C	C172R
c.514T>A nebo c.515G>C	c.T514A nebo c.G515C	C172S
c.515G>T	c.G515T	C172F
c.515G>A	c.G515A	C172Y
c.516T>G	c.T516G	C172W
c.519C>A nebo c.519C>G	c.C519A nebo c.C519G	Y173X
c.522T>A	c.T522A	C174X
c.523G>A	c.G523A	D175N
c.530T>A	c.T530A	L177X
c.547G>A (místo domělého dělení)	c.G547A (místo domělého dělení)	NEZNÁMÉ (G183S)
c.548G>T	c.G548T	G183V
c.552T>A nebo c.552T>G	c.T552A nebo c.T552G	Y184X
c.553A>T	c.A553T	K185X
c.557A>C	c.A557C	H186P
c.560T>G	c.T560G	M187R
c.572T>C	c.T572C	L191P
c.588A>T nebo c.588A>C	c.A588T nebo c.A588C	R196S
c.601T>C	c.T601C	S201P
c.604T>C	c.T604C	C202R
c.605G>A	c.G605A	C202Y
c.606T>G	c.T606G	C202W
c.607G>A	c.G607A	E203K
c.610T>C nebo c.610T>A	c.T610C nebo c.T610A	W204R
c.611G>A nebo c.612G>A	c.G611A nebo c.G612A	W204X
c.612G>T nebo c.612G>C	c.G612T nebo c.G612C	W204C
c.614C>G	c.C614G	P205R
c.617T>C	c.T617C	L206P
c.620A>G	c.A620G	Y207C
c.626G>A	c.G626A	W209X
c.634C>T	c.C634T	Q212X

Tabulka 3: Nepředmětné mutace pro přípravek Galafold (migalastat)

Změna nukleotidu	Změna nukleotidu	Změna proteinové sekvence
c.639G>A (místo domělého dělení)	c.G639A (místo domělého dělení)	NEZNÁMÉ
c.[644A>G; 811G>A]	c.A644G/G811A	N215S/G271S
c.[644A>G; 811G>A; 937G>T]	c.A644G/G811A/G937T	N215S/G271S/D313Y
c.648T>A nebo c.648T>G	c.T648A nebo c.T648G	Y216X
c.658C>T	c.C658T	R220X
c.661C>T	c.C661T	Q221X
c.666C>A nebo c.666C>G	c.C666A nebo c.C666G	Y222X
c.667T>G	c.T667G	C223G
c.667T>C	c.T667C	C223R
c.668G>A	c.G668A	C223Y
c.670A>G	c.A670G	N224D
c.674A>G	c.A674G	H225R
c.676T>C nebo c.676T>A	c.T676C nebo c.T676A	W226R
c.677G>A nebo c.678G>A	c.G677A nebo c.G678A	W226X
c.678G>T nebo c.678G>C	c.G678T nebo c.G678C	W226C
c.679C>T	c.C679T	R227X
c.680G>A	c.G680A	R227Q
c.680G>C	c.G680C	R227P
c.688G>A	c.G688A	A230T
c.691G>A	c.G691A	D231N
c.692A>G	c.A692G	D231G
c.692A>T	c.A692T	D231V
c.695T>G	c.T695G	I232S
c.700G>T	c.G700T	D234Y
c.701A>T	c.A701T	D234V
c.702T>G nebo c.702T>A	c.T702G nebo c.T702A	D234E
c.704C>A	c.C704A	S235Y
c.704C>G	c.C704G	S235C
c.704C>T	c.C704T	S235F
c.706T>C nebo c.706T>A	c.T706C nebo c.T706A	W236R
c.707G>A nebo c.708G>A	c.G707A nebo c.G708A	W236X
c.707G>T	c.G707T	W236L
c.708G>C nebo c.708G>T	c.G708C nebo c.G708T	W236C
c.712A>C nebo c.714T>A nebo c.714T>G	c.A712C nebo c.T714A nebo c.T714G	S238R
c.718A>T	c.A718T	K240X
c.734G>A nebo c.735G>A	c.G734A nebo c.G735A	W245X
c.734G>T	c.G734T	W245L
c.739T>C	c.T739C	S247P
c.748C>T	c.C748T	Q250X
c.751G>T	c.G751T	E251X
c.755G>C	c.G755C	R252T
c.770C>A	c.C770A	A257D
c.778G>C nebo c.778G>A	c.G778C nebo c.G778A	G260R
c.782G>A	c.G782A	G261D
c.782G>T	c.G782T	G261V
c.784T>A nebo c.784T>C	c.T784A nebo c.T784C	W262R
c.785G>A nebo c.786G>A	c.G785A nebo c.G786A	W262X
c.785G>T	c.G785T	W262L

Tabulka 3: Nepředmětné mutace pro přípravek Galafold (migalastat)

Změna nukleotidu	Změna nukleotidu	Změna proteinové sekvence
c.786G>C nebo c.786G>T	c.G786C nebo c.G786T	W262C
c.789T>A nebo c.789T>G	c.T789A nebo c.T789G	N263K
c.790G>T; c.805G>A	c.G790T/G805A	D264Y/V269M
c.791A>C	c.A791C	D264A
c.791A>T	c.A791T	D264V
c.793C>T	c.C793T	P265S
c.794C>G	c.C794G	P265R
c.796G>C	c.G796C	D266H
c.796G>T	c.G796T	D266Y
c.796G>A	c.G796A	D266N
c.797A>C	c.A797C	D266A
c.797A>G	c.A797G	D266G
c.797A>T	c.A797T	D266V
c.798T>A nebo c.798T>G	c.T798A nebo c.T798G	D266E
c.800T>G	c.T800G	M267R
c.801G>A (místo domělého dělení)	c. G801A (místo domělého dělení)	NEZNÁMÉ (M267I)
c.803T>C	c.T803C	L268S
c.806T>A	c.T806A	V269E
c.[806T>G; 937G>T]	c.T806G/G937T	V269G/D313Y
c.808A>T	c.A808T	I270F
c.811G>T	c.G811T	G271C
c.812G>T	c.G812T	G271V
c.815A>G	c.A815G	N272S
c.816C>A nebo c.816C>G	c.C816A nebo c.C816G	N272K
c.817T>C nebo c.819T>A nebo c.819T>G	c.T817C nebo c.T819A nebo c.T819G	F273L
c.820G>A	c.G820A	G274S
c.820G>T	c.G820T	G274C
c.821G>T	c.G821T	G274V
c.823C>T	c.C823T	L275F
c.824T>A	c.T824A	L275H
c.826A>G	c.A826G	S276G
c.826A>T	c.A826T	S276C
c.830G>A nebo c.831G>A	c.G830A nebo c.G831A	W277X
c.835C>T	c.C835T	Q279X
c.835C>A	c.C835A	Q279K
c.836A>G	c.A836G	Q279R
c.837G>C nebo c.837G>T	c.G837C nebo c.G837T	Q279H
c.838C>T	c.C838T	Q280X
c.845C>A	c.C845A	T282N
c.847C>T	c.C847T	Q283X
c.848A>C	c.A848C	Q283P
c.848A>G	c.A848G	Q283R
c.853G>C	c.G853C	A285P
c.854C>A	c.C854A	A285D
c.859T>C nebo c.859T>A	c.T859C nebo c.T859A	W287R
c.859T>G	c.T859G	W287G
c.860G>A nebo c.861G>A	c.G860A nebo c.G861A	W287X
c.861G>C nebo c.861G>T	c.G861C nebo c.G861T	W287C

Tabulka 3: Nepředmětné mutace pro přípravek Galafold (migalastat)

Změna nukleotidu	Změna nukleotidu	Změna proteinové sekvence
c.863C>A	c.C863A	A288D
c.865A>T	c.A865T	I289F
c.871G>C	c.G871C	A291P
c.874G>A	c.G874A	A292T
c.874G>C	c.G874C	A292P
c.875C>T	c.C875T	A292V
c.877C>G	c.C877G	P293A
c.877C>T	c.C877T	P293S
c.878C>A	c.C878A	P293H
c.878C>T	c.C878T	P293L
c.881T>G nebo c.881T>A	c.T881G nebo c.T881A	L294X
c.890C>G	c.C890G	S297C
c.890C>T	c.C890T	S297F
c.892A>C	c.A892C	N298H
c.894T>G nebo c.894T>A	c.T894G nebo c.T894A	N298K
c.896A>G	c.A896G	D299G
c.899T>A	c.T899A	L300H
c.901C>T	c.C901T	R301X
c.916C>T	c.C916T	Q306X
c.929T>G	c.T929G	L310R
c.931C>T	c.C931T	L311F
c.932T>C	c.T932C	L311P
c.932T>G	c.T932G	L311R
c.934C>T	c.C934T	Q312X
c.935A>C	c.A935C	Q312P
c.947T>A	c.T947A	V316E
c.949A>T	c.A949T	I317F
c.950T>A	c.T950A	I317N
c.950T>G	c.T950G	I317S
c.958A>T	c.A958T	N320Y
c.960T>G nebo c.960T>A	c.T960G nebo c.T960A	N320K
c.961C>G	c.C961G	Q321E
c.961C>T	c.C961T	Q321X
c.963_964GG>CA	c.G963C/G964A	Q321H/D322N
c.974G>A	c.G974A	G325D
c.979C>A	c.C979A	Q327K
c.982G>A nebo c.982G>C	c.G982A nebo c.G982C	G328R
c.982G>T	c.G982T	G328W
c.983G>A	c.G983A	G328E
c.983G>T	c.G983T	G328V
c.988C>T	c.C988T	Q330X
c.997C>T	c.C997T	Q333X
c.998A>G	c.A998G	Q333R
c.1012G>T	c.G1012T	E338X
c.1016T>G	c.T1016G	V339G
c.1018T>C nebo c.1018T>A	c.T1018C nebo c.T1018A	W340R
c.1019G>C	c.G1019C	W340S
c.1019G>A nebo c.1020G>A	c.G1019A nebo c.G1020A	W340X
c.1021G>A	c.G1021A	E341K
c.1021G>T	c.G1021T	E341X

Tabulka 3: Nepředělné mutace pro přípravek Galafold (megalastat)

Změna nukleotidu	Změna nukleotidu	Změna proteinové sekvence
c.1023A>C nebo c.1023A>T	c.A1023C nebo c.A1023T	E341D
c.1024C>G	c.C1024G	R342G
c.1024C>T	c.C1024T	R342X
c.1025G>A	c.G1025A	R342Q
c.1025G>C	c.G1025C	R342P
c.1025G>T	c.G1025T	R342L
c.1031T>C	c.T1031C	L344P
c.1034C>G nebo c.1034C>A	c.C1034G nebo c.C1034A	S345X
c.1042G>C	c.G1042C	A348P
c.1045T>C nebo c.1045T>A	c.T1045C nebo c.T1045A	W349R
c.1046G>A nebo c.1047G>A	c.G1046A nebo c.G1047A	W349X
c.1048G>C	c.G1048C	A350P
c.1054G>C	c.G1054C	A352P
c.1055C>A	c.C1055A	A352D
c.1058T>G	c.T1058G	M353R
c.1065C>A nebo c.1065C>G	c.C1065A nebo c.C1065G	N355K
c.1069C>T	c.C1069T	Q357X
c.1072G>A	c.G1072A	E358K
c.1081G>T	c.G1081T	G361X
c.1081G>A nebo c.1081G>C	c.G1081A nebo c.G1081C	G361R
c.1088G>C	c.G1088C	R363P
c.1095T>A nebo c.1095T>G	c.T1095A nebo c.T1095G	Y365X
c.1115T>A	c.T1115A	L372Q
c.1115T>C	c.T1115C	L372P
c.1115T>G	c.T1115G	L372R
c.1117G>C	c.G1117C	G373R
c.1118G>A	c.G1118A	G373D
c.1124_1129del	c.1124_1129del	G375_V376del
c.1129_1140dup	c.1129_1140dup	A377_P380dup
c.1130C>A	c.C1130A	A377D
c.1132T>C	c.T1132C	C378R
c.1133G>A	c.G1133A	C378Y
c.1144T>C	c.T1144C	C382R
c.1145G>A	c.G1145A	C382Y
c.1146C>G	c.C1146G	C382W
c.1147T>C nebo c.1149C>G nebo c.1149C>A	c.T1147C nebo c.C1149G nebo c.C1149A	F383L
c.1151T>A	c.T1151A	I384N
c.1153A>C	c.A1153C	T385P
c.1156C>T	c.C1156T	Q386X
c.1157A>C	c.A1157C	Q386P
c.1163T>C	c.T1163C	L388P
c.1165C>G	c.C1165G	P389A
c.1166C>G	c.C1166G	P389R
c.1166C>T	c.C1166T	P389L
c.1181_1183dup	c.1181_1183dup	L394_G395insV
c.1187T>A	c.T1187A	F396Y
c.1192G>T	c.G1192T	E398X
c.1193A>C	c.A1193C	E398A
c.1196G>A nebo c.1197G>A	c.G1196A nebo c.G1197A	W399X

Tabulka 3: Nepředělné mutace pro přípravek Galafold (migalastat)

Změna nukleotidu	Změna nukleotidu	Změna proteinové sekvence
c.1196G>C	c.G1196C	W399S
c.1202C>G nebo c.1202C>A	c.C1202G nebo c.C1202A	S401X
c.1215T>A	c.T1215A	S405R
c.1217A>G	c.A1217G	H406R
c.1219A>G	c.A1219G	I407V
c.1220T>A	c.T1220A	I407K
c.1220T>G	c.T1220G	I407R
c.1226_1231del	c.1226_1231del	p.409_410delinsR
c.1228A>C	c.A1228C	T410P
c.1229C>A	c.C1229A	T410K
c.1241T>C	c.T1241C	L414S
c.1243C>T	c.C1243T	L415F
c.1244T>C	c.T1244C	L415P
c.1246C>T	c.C1246T	Q416X
c.1247A>C	c.A1247C	Q416P
c.1247_1248CT>AA	c.C1247A/T1248A	L417K
c.1250T>G	c.T1250G	L417R
c.1250T>C	c.T1250C	L417P
c.1288T>C	c.T1288C	X430Q
g.941_5845del	c.1-179_369+577del	p.?(Exon1_2del)
g.?_?del	c.?_?	NEZNÁMÉ (del Exon1_?)
c.18delA	c.18delA	p.P6fs*114
c.26delA	c.26delA	p.H9Lfs*111
c.32delG	c.32delG	p.G11Afs*109
c.33delC	c.33delC	p.G11fs*109
c.34_42del	c.34_42del	p.C12_L14del
c.34_57del	c.34_57del	p.C12_L19del
c.35_47del	c.35_47del	p.C12Ffs*104
c.42_48delTGCGCTT	c.42_48delTGCGCTT	p.L14Sfs*12
c.58_72del	c.58_72del	p.A20_W24del
c.58_83del	c.58_83del	p.A20_G28delfs*2
c.85dupG	c.85dupG	p.A29Gfs*1
c.89delG	c.89delG	p.R30Kfs*89
c.123delC	c.123delC	p.T41fs*79
c.123_126dupCATG	c.123_126dupCATG	p.G43Hfs*13
c.124_125del	c.124_125del	p.M42Gfs*12
c.125_137del	c.125_137del	p.M42Tfs*74
c.147_148insCCC	c.147_148insCCC	p.49insP
c.147_148insCGC	c.147_148insCGC	p.R49ins
c.154delT	c.154delT	p.C52Afs*68
c.157_160delAACC	c.157_160delAACC	p.C52fs*67
c.162delT	c.162delT	p.L54fs*66
c.172delG	c.172delG	p.E58Kfs*61
c.181_182dupA	c.181_182dupA	p.D61Efs*5
c.184delT	c.184delT	p.S62Pfs*58
c.186delC	c.186delC	p.S62fs*58
g.2594_10904dup	c.195-2500_999+197dup	NEZNÁMÉ
g.3422_6041delinsCG	c.194+2049_369+773del2620insCG	NEZNÁMÉ
g.?_?del	c.195-?_547+?del	NEZNÁMÉ (del Exon2_?)

Tabulka 3: Nepředělné mutace pro přípravek Galafold (migalastat)

Změna nukleotidu	Změna nukleotidu	Změna proteinové sekvence
g.?_?dup	c.?_?dup	NEZNÁMÉ (Exon2_4dup?)
g.2934_6378del	c.194+1561_370-891del	NEZNÁMÉ (E66_Y123del; del Exon2?)
g.3396_6012del	c.194+2023_370-1257del	NEZNÁMÉ (E66_Y123del; del Exon2?)
g.3260_6410del	c.194+1887_370-859del	NEZNÁMÉ (E66_Y123del; del Exon2?)
g.2979_6442del	c.194+1606_369+1174del	NEZNÁMÉ (E66_Y123del; del Exon2)
c.210insT	c.210insT	p.E71X
c.214delA	c.214delA	p.M72Wfs*47
c.256delT	c.256delT	p.Y88Mfs*42
g.5052_5079del28	g.5052_5079del28	NEZNÁMÉ
g.5106_5919delins231	c.207_369+651del814ins231	NEZNÁMÉ (del Exon2?)
c.259_276del	c.259_276del	p.87_92del
c.267_268dupCT	c.267_268dupCT	p.C90Sfs*31
c.270delC	c.270delC	p.C90X
c.281_286delinsT	c.281_286delinsT	p.C94Ffs*26
c.290delC	c.290delC	p.A97Vfs*22
c.297_298del	c.297_298del	p.Q99fs*22
c.297_300delAAGA	c.297_300delAAGA	p.Q99fs*19
c.305delC	c.305delC	p.S102X
c.317_327del	c.317_327del	p.S102fs*16
c.323_324insCAGA	c.323_324insCAGA	p.D109Rfs*14
c.336del18	c.336del18	p.113del6aa
c.354_368del	c.354_368del	p.Q119_Y123del
c.358del6	c.358del6	p.120del2aa/L120H
c.363delT	c.363delT	p.A121fs*8
g.5271_9366del4096insT	c.369+3_639+954del3129insT	NEZNÁMÉ (del Exon3 a 4?)
g.6009_9741del	c.369+741_640-390del	NEZNÁMÉ (del Exon3 a 4?)
g.6547_9783del	c.369+1279_640-348del	NEZNÁMÉ (del Exon3 a 4?)
g.6736_11545del	c.370-533_c.1290+277del	NEZNÁMÉ (del Exon3_7?)
g.7086_7487del	c.370-183_547+41del	NEZNÁMÉ (del Exon3?)
g.>5.5kdel to 3UTR	c.?_?del	NEZNÁMÉ (del Exon3_3'UTR?)
c.[374A>T;383G>A]	c.A374T/G383A	H125L/G128E
c.402delT	c.402delT	p.Y134X
c.409delG	c.409delG	p.V137Lfs*27
c.413dupG	c.413dupG	p.G138fs*2
c.421delA	c.421delA	p.T141Pfs*23
c.426dupC	c.426dupC	p.A143Rfs*13
c.452delA	c.452delA	p.Y151Sfs*13
c.457_459del	c.457_459del	p.153delD
c.477delT	c.477delT	p.F159Lfs*5
c.486_498del	c.486_498del	p.W162Cfs*1
c.512delG	c.512delG	p.G171Vfs*19
c.516insGAC	c.516insGAC	p.152insD
c.520delT	c.520delT	p.C174Vfs*17
c.560delT	c.560delT	p.M187Sfs*3
c.568delG	c.568delG	p.A190Pfs*1

Tabulka 3: Nepředělné mutace pro přípravek Galafold (migalastat)

Změna nukleotidu	Změna nukleotidu	Změna proteinové sekvence
c.590delG	c.590delG	p.S197Tfs*42
c.[604T>C;644A>G]	c.T604C/A644G	p.C202R/N215S
c.606delT	c.606delT	p.C202Wfs*37
c.613_621del	c.613_621del	p.205_207del
c.614delC	c.614delC	p.P205Lfs*34
c.618_619del	c.618_619del	p.L206fs*24
c.621dupT	c.621dupT	p.M208Yfs*24
g.?_?del	c.?_?del	NEZNÁMÉ (del Exon5_??)
g.[10237_11932del; 11933_12083inv; 12084_12097del]	g.[10237_11932del; 11933_12083inv; 12084_12097del]	NEZNÁMÉ
c.646dupT	c.646dupT	p.Y216Lfs*15
c.646delT	c.646delT	p.Y216Ifs*23
c.650_663dup14	c.650_663dup14	p.Q221fs*23
c.672_673ins37	c.672_673ins37	p.H225Tfs*18
c.674_732del	c.674_732del	p.H225Lfs*5
c.678delG	c.678delG	p.A230Lfs*9
c.700_702del	c.700_702del	p.D234del
c.715_717del	c.715_717del	p.delI239
c.716dupT	c.716dupT	p.I239fs*10
c.718_719del	c.718_719del	p.K240Efs*8
c.719dupA	c.719dupA	p.K240fs*9
c.722delG	c.722delG	p.S241Ifs*27
c.723dupT	c.723dupT	p.I242Yfs*8
c.736_739delinsCAA	c.736_739delinsCAA	p.T246Qfs*21
c.732delC	c.732delC	p.D244fs*24
c.741ins9	c.741ins9	p.247ins3
c.744delT	c.744delT	p.F248Lfs*20
c.744_745del	c.744_745del	p.F248Lfs*6
c.746_747del	c.746_747del	p.N249Tfs*5
c.756delA	c.756delA	p.I253Vfs*14
c.759delT	c.759delT	p.I253Mfs*15
c.760dupG	c.760dupG	p.V254Gfs*1
c.761_762del	c.761_762del	p.V254Gfs*9
c.774_775del	c.774_775del	p.G258fx*5
c.777delA	c.777delA	p.P259fs*9
c.782dupG	c.782dupG	p.G261fs*3
c.802-2_802-3delCA	c.802-2_802-3delCA	NEZNÁMÉ
c.803_806delTAGT	c.803_806delTAGT	p.L268X
c.807delG	c.807delG	p.V269fs*12
c.833dupA	c.833dupA	p.N278Kfs*20
c.833delA	c.833delA	p.N278Ifs*3
c.833_845del	c.833_845del	p.W277fs*34
c.838_849del	c.838_849del	p.Q280_283del
c.841_844delGTAA	c.841_844delGTAA	p.Q280fs*34
c.842_844del	c.842_844del	p.V281A delI282
c.848_851delAGAT	c.848_851delAGAT	Q283Rfs*33
c.858_863delinsTTGG	c.858_863delinsTTGG	p.W287fs*9
c.863delC	c.863delC	p.A288Vfs*29
c.881delT	c.881delT	p.L294Yfs*22

Tabulka 3: Nepředělné mutace pro přípravek Galafold (migalastat)

Změna nukleotidu	Změna nukleotidu	Změna proteinové sekvence
c.891dupT	c.891dupT	p.N298X
c.892_893insT	c.892_893insT	p.N298Ifs*1
c.893_894insG	c.893_894insG	p.N298Kfs*1
c.902dupG	c.902dupG	p.R301fs*13
c.909_918del	c.909_918del	p.I303Mfx*10
c.914delC	c.914delC	p.P305Lfs*11
c.931delC	c.931delC	p.L311Ffs*5
c.941_961del	c.941_961del	p.D315_Q321del
c.946delG	c.946delG	p.V316X
c.946_954dup	c.946_954dup	p.V316_A318dup
c.950_954dupTTGCC	c.950_954dupTTGCC	p.A318fs*31
c.972delG	c.972delG	p.G325Afs*21
c.974dupG	c.974dupG	p.G325fs*7
c.986delA	c.986delA	p.Y329Sfs*18
c.988delC	c.988delC	p.Q330Sfs*17
c.946_966del	c.946_966del	p.V316_D322del
c.994delA	c.994delA	p.R332Dfs*15
c.994dupA	c.994dupA	p.R332Kfs*5
c.996_999del	c.996_999del	p.R332fs*14
c.997dupC	c.997dupC	p.Q333Pfs*5
c.1011_1029del	c.1011_1029del	p.F337fs*4
c.1017_1020delins24	c.1017_1020delins24	p.V339fs*7
c.1017_1027del	c.1017_1027del	p.V339fs*5
c.1021delG	c.1021delG	p.E341Nfs*6
c.1025delG	c.1025delG	p.R342Hfs*5
c.1028delC	c.1028delC	p.343Lfs*3
c.1029_1030delTC	c.1029_1030delTC	p.P343fs*29
c.1030_1031insT	c.1030_1031insT	p.L344fs*30
c.1033_1034del	c.1033_1034del	p.S345Rfs*28
c.1037delG	c.1037delG	p.G346Afs*1
c.1040dupT	c.1040dupT	p.L347Ffs*27
c.1041dupA	c.1041dupA	p.L347fs*27
c.1042dupG	c.1042dupG	p.A348Gfs*26
c.1043_1044insG	c.1043_1044insG	p.A348fs*26
c.1049delC	c.1049delC	p.A350Vfs*1
c.1055_1056delCT	c.1055_1056delCT	p.A352Dfs*20
c.1055_1057dup	c.1055_1057dup	p.353InsT
c.1057_1058del	c.1057_1058del	p.M353Dfs*20
c.1072_1074del	c.1072_1074del	p.358delE
c.1074_1075del	c.1074_1075del	p.E358Dfs*15
c.1077delT	c.1077delT	p.I359Mfs*31
c.1081_1100del	c.1081_1100del	p.G360fs*7
c.1086_1098del	c.1086_1098del	p.P362fs*24
c.1088delG	c.1088delG	p.R363Pfs*27
c.1091_1092del	c.1091_1092del	p.S364Lfs*9
c.1093dupT	c.1093dupT	p.Y365Lfs*9
c.1095delT	c.1095delT	p.Y365X
c.1096_1100del	c.1096_1100del	p.Y365fs*7
c.1102delG	c.1102delG	p.A368Qfs*21
c.1114_1115insTCCC	c.1114_1115insTCCC	p.G373Pfs*1

Tabulka 3: Nepředělné mutace pro přípravek Galafold (migalastat)

Změna nukleotidu	Změna nukleotidu	Změna proteinové sekvence
c.1102delGinsTTATAC	c.1102delGinsTTATAC	p.A368delinsFYfs*23
c.1122_1125del	c.1122_1125del	p.K374fs*15
c.1123_1175del	c.1123_1175del	p.G375_R392del
c.1139delC	c.1139delC	p.380Lfs*10
c.1145_1149del	c.1145_1149del	p.C382Yfs*14
c.1146_1148del	c.1146_1148del	p.383delF
c.1151_1152delinsAT	c.1151_1152delinsAT	p.I384N
c.1156_1157del	c.1156_1157del	p.Q386Afs*10
c.1167dupT	c.1167dupT	p.P389fs*9
c.1168insT	c.1168insT	p.V390fs*9
c.1176_1179del	c.1176_1179del	p.R392Sfs*1
c.1177_1178del	c.1177_1178del	p.K393Afs*4
c.1181_1192del	c.1181_1192del	p.L394_E398delinsQ
c.1187dupT	c.1187dupT	p.F396fs*2
c.1187delT	c.1187delT	p.F396Sfs*7
c.1188delC	c.1188delC	p.F396fs*7
c.1193_1196delAATG	c.1193_1196delAATG	p.E398Gfs*3
c.1201dupT	c.1201dupT	p.S401Ffs*49
c.1202dupC	c.1202dupC	p.R402Kfs*48
c.1208delT	c.1208delT	p.L403X
c.1208ins21	c.1208ins21	NEZNÁMÉ
c.1209_1211del	c.1209_1211del	p.404delR
c.1223delA	c.1223delA	p.N408Ifs*9
c.1235_1236del	c.1235_1236del	p.T412Sfs*37
c.1277_1278del	c.1277_1278del	p.K426Rfs*23
c.1281_1282insCTTA	c.1281_1282insCTTA	p.L429Ifs*21
c.1284_1287del	c.1284_1287del	p.L428Ffs*23
IVS1+2T>C	c.194+2T>C	NEZNÁMÉ
IVS1+39delAT	c.194+39delAT	NEZNÁMÉ
IVS1-1G>A	c.195-1G>A	NEZNÁMÉ
IVS1-1G>T	c.195-1G>T	NEZNÁMÉ
IVS1-2A>G	c.195-2A>G	NEZNÁMÉ
IVS1-2A>G;IVS1-49T>C	c.[195-2A>G;195-49T>C]	NEZNÁMÉ
IVS2+1G>A	c.369+1G>A	NEZNÁMÉ
IVS2+1G>T	c.369+1G>T	NEZNÁMÉ
IVS2+2T>G	c.369+2T>G	NEZNÁMÉ
IVS2-2A>G	c.370-2A>G	NEZNÁMÉ
IVS3+1G>A	c.547+1G>A	NEZNÁMÉ
IVS3+1G>C	c.547+1G>C	NEZNÁMÉ
IVS3-162A>T	c.548-162A>T	NEZNÁMÉ
IVS3-2A>G	c.548-2A>G	NEZNÁMÉ
IVS3-1G>A	c.548-1G>A	NEZNÁMÉ
IVS3-1G>C	c.548-1G>C	NEZNÁMÉ
IVS3-1G>T	c.548-1G>T	NEZNÁMÉ
IVS4+1G>A	c.639+1G>A	NEZNÁMÉ
IVS4+1G>C	c.639+1G>C	NEZNÁMÉ
IVS4+4A>T	c.639+4A>T	NEZNÁMÉ
IVS4+861C>T	c.639+861C>T	NEZNÁMÉ
IVS4+919G>A	c.639+919G>A	NEZNÁMÉ
IVS4-859C>T	c.640-859C>T	NEZNÁMÉ

Tabulka 3: Nepředmětné mutace pro přípravek Galafold (migalastat)

Změna nukleotidu	Změna nukleotidu	Změna proteinové sekvence
IVS4-11T>A	c.640-11T>A	NEZNÁMÉ
IVS4-3C>G	c.640-3C>G	NEZNÁMÉ
IVS4-2A>T	c.640-2A>T	NEZNÁMÉ
IVS4-1G>A	c.640-1G>A	NEZNÁMÉ
IVS4-1G>T	c.640-1G>T	NEZNÁMÉ
IVS5+2T>C	c.801+2T>C	NEZNÁMÉ
IVS5+3A>G	c.801+3A>G	NEZNÁMÉ
IVS5+3A>T	c.801+3A>T	NEZNÁMÉ
IVS5+4A>G	c.801+4A>G	NEZNÁMÉ
IVS5-2A>G	c.802-2A>G	NEZNÁMÉ
IVS6+1G>T	c.999+1G>T	NEZNÁMÉ
IVS6+2T>C	c.999+2T>C	NEZNÁMÉ
IVS6-2A>G	c.1000-2A>G	NEZNÁMÉ
IVS6-2A>T	c.1000-2A>T	NEZNÁMÉ
IVS6-1G>A	c.1000-1G>A	NEZNÁMÉ
IVS6-1G>C	c.1000-1G>C	NEZNÁMÉ
IVS6-10G>A; IVS6-22C>T	c.[1000-10G>A; 1000-22C>T]	NEZNÁMÉ

NP GAL 0719

Ne všechny mutace byly zkoumány.

Farmakodynamické účinky

Léčba přípravkem Galafold ve farmakodynamických studiích fáze 2 obvykle vedla u většiny pacientů ke zvýšení endogenní aktivity α -Gal A v bílých krvinkách, v kůži a ledvinách. U pacientů s předmětnými mutacemi došlo ke snížení hladin GL-3 v moči a intersticiálních kapilárách ledvin.

Klinická účinnost a bezpečnost

Klinická účinnost a bezpečnost přípravku Galafold byla hodnocena ve dvou pivotních studiích fáze 3 a ve dvou otevřených prodloužených studiích. Všichni pacienti užívali doporučenou dávku 123 mg přípravku Galafold každý druhý den.

První studie fáze 3 (ATTRACT) byla randomizovaná, otevřená studie s účinným srovnávacím přípravkem, která hodnotila účinnost a bezpečnost přípravku Galafold ve srovnání s enzymovou substituční terapií (agalsidáza beta, agalsidáza alfa) u 52 pacientů mužského i ženského pohlaví s Fabryho nemocí a předmětnými mutacemi, kteří před zařazením do studie podstoupili enzymovou substituční terapii (studie u pacientů, kteří měli zkušenosti s enzymovou substituční terapií). Studie byla rozdělena do dvou fází. Během první fáze (18 měsíců) byli pacienti, kteří měli zkušenosti s enzymovou substituční terapií, randomizováni do skupiny převedené z enzymové substituční terapie na přípravek Galafold nebo do skupiny pokračující v enzymové substituční terapii. Druhou fází bylo volitelné 12měsíční otevřené prodloužení, ve kterém dostávali všichni pacienti přípravek Galafold.

Druhá studie fáze 3 (FACETS) byla 6měsíční, randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie (až do 6. měsíce) s 18měsíční otevřenou fází, která hodnotila účinnost a bezpečnost přípravku Galafold u 50 pacientů mužského i ženského pohlaví s Fabryho nemocí a předmětnými mutacemi, kteří v minulosti enzymovou substituční terapii buď nepodstoupili, nebo tuto léčbu přestali užívat po dobu alespoň 6 měsíců (studie u pacientů neléčených enzymovou substituční terapií).

První otevřená prodloužená studie (AT1001-041) zahrnovala pacienty ze studií fáze 2 a 3 a už byla dokončena. Střední délka expozice účinkům registrované dávky přípravku Galafold 123 mg jednou denně u pacientů, kteří studii AT1001-041 dokončili, byla 3,57 (\pm 1,23) roku (n = 85). Maximální délka expozice byla 5,6 let.

Druhé otevřené prodloužené studie (AT1001-042) se účastnili pacienti, kteří do ní byli převedeni z otevřené prodloužené studie AT1001-041 nebo přímo ze studie ATTRACT fáze 3. Tato studie ještě probíhá.

Funkce ledvin

Ve studii u pacientů, kteří měli zkušenosti s enzymovou substituční terapií, zůstala funkce ledvin stabilní až po dobu 18 měsíců léčby přípravkem Galafold. Průměrná anualizovaná rychlost změny eGFR_{CKD-EPI} byla -0,40 ml/min/1,73 m² (95% CI: -2,272, 1,478; n=34) ve skupině léčené přípravkem Galafold ve srovnání s -1,03 ml/min/1,73 m² (95% CI: -3,636, 1,575; n=18) ve skupině léčené enzymovou substituční terapií. Průměrná anualizovaná četnost změny od výchozího stavu v eGFR_{CKD-EPI} u pacientů léčených po dobu 30 měsíců přípravkem Galafod byla -1,72 ml/min/1,73m² (95% CI: -2,653, -0,782; n=31).

Ve studii u pacientů neléčených enzymovou substituční terapií a v otevřené prodloužené fázi studie zůstala funkce ledvin stabilní po dobu max. 5 let léčby přípravkem Galafold. Po průměrně 3,4 letech léčby dosahovala průměrná anualizovaná rychlost změny eGFR_{CKD-EPI} hodnoty -0,74 ml/min/1,73 m² (95% CI: -1,89, 0,40; n = 41). V průběhu úvodní 6měsíční placebem kontrolované fáze nebyly zaznamenány žádné klinicky významné rozdíly.

Index hmoty levé komory (LVMi)

Ve studii u pacientů, kteří měli zkušenosti s enzymovou substituční terapií, došlo po 18 měsících léčby přípravkem Galafold ke statisticky významnému snížení indexu LVMi ($p < 0,05$). Počáteční hodnoty byly 95,3 g/m² pro rameno přípravku Galafold a 92,9 g/m² pro rameno ERT a průměrná změna oproti výchozímu stavu v ukazateli LVMi v měsíci 18 byla -6,6 (95% CI: -11,0, -2,1; n=31) pro přípravek Galafold a -2,0 (95% CI: -11,0, 7,0; n=13) pro ERT. Změna LVMi (g/m²) od počátku do 18. měsíce studie u pacientů s hypertrofií levé komory (ženy s počáteční hodnotou LVMi > 95 g/m² a muži s počáteční hodnotou LVMi > 115 g/m²) dosahovala -8,4 (95% CI: -15,7, 2,6; n=13) při léčbě migalastatem a 4,5 (95% CI: -10,7, 18,4; n=5) při enzymové substituční terapii. Po 30 měsících léčby přípravkem Galafod byla průměrná změna LVMi od počátku -3,8 (95% CI: -8,9, 1,3; n=28) a průměrná změna LVMi od počátku u pacientů s hypertrofií levé srdeční komory při výchozím stavu byla -10,0 (95% CI: -16,6, -3,3; n=10).

Ve studii u pacientů neléčených enzymovou substituční terapií vedla léčba přípravkem Galafold ke statisticky významnému snížení LVMi ($p < 0,05$), přičemž průměrná změna počáteční hodnoty LVMi dosahovala 18. až 24. měsíc studie -7,7 (95% CI: -15,4, -0,01; n=27). Po sledování v rámci otevřené prodloužené studie dosahovala průměrná změna počáteční hodnoty LVMi 36. měsíc studie -8,3 (95% CI: -17,1, 0,4; n=25) a 48. měsíc studie -9,1 (95% CI: -20,3, 2,0; n = 18). Průměrná změna počáteční hodnoty LVMi 18. a 24. měsíc u pacientů s hypertrofií levé komory na počátku studie (ženy s počáteční hodnotou LVMi > 95 g/m² a muži s počáteční hodnotou LVMi > 115 g/m²) dosahovala -18,6 (95% CI: -38,2, 1,0; n=8). Po sledování v rámci otevřené prodloužené studie průměrná změna počáteční hodnoty LVMi u pacientů s hypertrofií levé komory dosahovala 36. měsíc studie -30,0 (95%) CI: -57,9, -2,2; n = 4) a 48. měsíc studie -33,1 (95% CI: -60,9, -5,4; n=4). V průběhu úvodní 6měsíční placebem kontrolované fáze nebyly zaznamenány žádné klinicky významné rozdíly LVMi.

Substrát onemocnění

Ve studii u pacientů, kteří měli zkušenosti s enzymovou substituční terapií, se plazmatické hladiny lyso-Gb₃ mírně zvýšily, ale přetrvávaly nízké u pacientů s předmětnými mutacemi léčenými přípravkem Galafold po dobu 30 měsíců trvání studie. Plazmatické hladiny lyso-Gb₃ také zůstaly nízké u pacientů, kteří byli enzymovou substituční terapií nadále léčeni až po dobu 18 měsíců.

Ve studii u pacientů neléčených enzymovou substituční terapií bylo v souvislosti s léčbou přípravkem Galafold u pacientů s předmětnými mutacemi prokázáno statisticky významné snížení plazmatických koncentrací lyso-Gb₃ a inkluzí GL-3 v intersticiálních kapilárách ledvin. Ve srovnání s placebem (+0,07 ± 0,13; +14 %) bylo u pacientů náhodně vybraných do skupiny léčené přípravkem Galafold ve fázi 1 zaznamenáno v 6. měsíci studie statisticky významné výraznější snížení (±SEM) průměrného ukládání GL-3 v intersticiálních kapilárách (-0,25 ± 0,10; -39 %) (p=0,008). U pacientů náhodně vybraných do skupiny léčené placebem ve fázi 1, kteří byli po 6 měsících převedeni na léčbu přípravkem Galafold (fáze 2), bylo ve 12. měsíci studie rovněž zaznamenáno statisticky významné snížení inkluzí GL-3 v intersticiálních kapilárách (-0,33 ± 0,15; -58 %) (p=0,014). V průběhu 12měsíční léčby přípravkem Galafold bylo u mnoha typů renálních buněk (podocytů, mezangiálních buněk a glomerulárních endoteliálních buněk) pozorováno snížení hladin GL-3.

Smíšené klinické výsledky

V rámci studie u pacientů, kteří měli zkušenosti s enzymovou substituční terapií, ukázaly analýzy smíšených klinických výsledků, které zahrnovaly renální, kardiální a cerebrovaskulární příhody nebo úmrtí, že frekvence příhod zaznamenaná ve skupině léčené přípravkem Galafold byla 29 % v porovnání s 44 % ve skupině léčené enzymovou substituční terapií po dobu 18 měsíců. Frekvence příhod u pacientů léčených přípravkem Galafold po dobu 30 měsíců (32 %) byla podobná jako v 18měsíční fázi.

Výsledky hlášené pacienty – stupnice hodnocení gastrointestinálních příznaků

Ve studii u pacientů neléčených enzymovou substituční terapií analýzy stupnice hodnocení gastrointestinálních příznaků prokázaly, že ve srovnání s placebem byla léčba přípravkem Galafold od počátku do 6. měsíce studie asociována se statisticky významným (p < 0,05) zlepšením, pokud jde o průjem a reflux u pacientů, kteří na začátku studie vykazovali příznaky. V průběhu otevřené prodloužené fáze bylo v souvislosti s průjmem a zažívacími potížemi od počátku studie zaznamenáno statisticky významné (p < 0,05) zlepšení a v souvislosti se zácpou zlepšující se trend.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Galafold u jedné nebo více podskupin pediatrické populace při léčbě Fabryho nemoci (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Absolutní biologická dostupnost (AUC) jedné perorální dávky 150 mg migalastat-hydrochloridu nebo jedné dvouhodinové intravenózní infuze 150 mg migalastat-hydrochloridu činila přibližně 75 %. Po podání jedné perorální dávky 150 mg roztoku migalastat-hydrochloridu bylo maximální plazmatické koncentrace dosaženo přibližně za 3 hodiny. Plazmatická expozice migalastatu (AUC_{0-∞}) a C_{max} vykazovaly nárůst úměrný dávce při perorálních dávkách migalastat-hydrochloridu od 50 do 1 250 mg.

Podání migalastatu spolu s jídlem s vysokým obsahem tuku, hodinu před jídlem s vysokým obsahem tuku nebo lehkým jídlem nebo hodinu po podání lehkého jídla vedlo ve srovnání se stavem nalačno k významnému snížení průměrné hodnoty celkové expozice migalastatu (AUC_{0-∞}) o 37 až 42 % a snížení průměrné hodnoty maximální expozice migalastatu (C_{max}) o 15 až 40 %. Viz bod 4.2.

Distribuce

U zdravých dobrovolníků se objem distribuce (V_z/F) migalastatu po podání rostoucích jednotlivých perorálních dávek (25–675 mg migalastat-hydrochloridu) pohyboval v rozmezí od 77 do 133 l, z čehož vyplývá jeho rovnoměrná distribuce do tkání, která převyšuje hodnotu celkové tělesné tekutiny

(42 litrů). Po podání [¹⁴C]-migalastat-hydrochloridu v koncentračním rozmezí mezi 1 a 100 μM nebyla zjištěna žádná vazba na plazmatické bílkoviny.

Biotransformace

Na základě *in vivo* údajů je migalastat substrátem pro UGT, přičemž se jedná o vedlejší eliminační cestu. Migalastat není substrátem pro P-glykoprotein (P-gP) *in vitro* a považuje se za nepravděpodobné, že by migalastat podléhal lékovým interakcím s cytochromem P450s.

Z farmakokinetické studie u zdravých dobrovolníků mužského pohlaví se 150 mg [¹⁴C]-migalastat-hydrochloridu vyplynulo, že 99 % radioaktivně značené dávky pronikající do plazmy je složeno z nezměněného migalastatu (77 %) a 3 dehydrogenovaných O-glukuronid konjugovaných metabolitů, M1 až M3 (13 %). Přibližně 9 % celkové radioaktivity nebylo možné určit.

Eliminace

Ve farmakokinetické studii u zdravých dobrovolníků mužského pohlaví se 150 mg [¹⁴C]-migalastat-hydrochloridu bylo zjištěno, že přibližně 77 % radioaktivně značené dávky proniká do moči, 55 % této dávky se vyloučilo jako nezměněný migalastat a 4 % jako kombinované metabolity M1, M2 a M3. Přibližně 5 % celkové radioaktivity vzorku bylo ve formě neidentifikovaných složek. Přibližně 20 % celkové radioaktivně značené dávky se vyloučilo do stolice, přičemž nezměněná forma migalastatu byla jedinou zkoumanou složkou.

V návaznosti na podání rostoucích jednotlivých perorálních dávek (25–675 mg migalastat-hydrochloridu) nebyly pozorovány žádné tendence s ohledem na clearance, CL/F). Při dávce 150 mg byla hodnota CL/F přibližně 11 až 14 l/hodinu. Při podání stejných dávek dosahoval průměrný poločas eliminace ($t_{1/2}$) přibližně 3 až 5 hodin.

Zvláštní populace

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Přípravek Galafold nebyl zkoumán u pacientů s Fabryho nemocí a GFR nižší než 30 ml/min/1,73 m². Ve studii jedné dávky přípravku Galafold u pacientů s různým stupněm poruchy funkce ledvin, kteří netrpěli Fabryho nemocí, došlo ke zvýšení expozice o 4,3násobek u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin (GFR < 30 ml/min/1,73 m²).

Pacienti s poruchou funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater nebyly provedeny žádné studie. S ohledem na metabolismus a cesty exkrece se nepředpokládá, že snížená funkce jater ovlivňuje farmakokinetiku migalastatu.

Starší pacienti (> 65 let)

Klinické studie přípravku Galafold zahrnovaly nízký počet pacientů ve věku od 65 let. Vliv věku byl hodnocen v populační farmakokinetické analýze plazmatické clearance migalastatu u zkoumané populace pacientů neléčených enzymovou substituční terapií. Rozdíl v clearance mezi pacienty s Fabryho nemocí ve věku ≥ 65 let a < 65 let byl 20 %, což nebylo považováno za klinicky významné.

Pohlaví

Farmakokinetické vlastnosti migalastatu nevykazovaly významné rozdíly mezi pohlavími ve skupině zdravých dobrovolníků ani u pacientů s Fabryho nemocí.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Z neklinických údajů získaných na základě studií zkoumajících podání jedné a opakovaných dávek nevyplývá žádné zvláštní riziko pro člověka, s výjimkou přechodné a plně reverzibilní neplodnosti zaznamenané u samců potkanů v souvislosti s léčbou migalastatem. Neplodnost asociovaná s léčbou migalastatem byla hlášena v souvislosti s klinicky relevantními expozicemi. Úplná reverzibilita byla

zaznamenána 4 týdny po vysazení dávek. Podobné předklinické výsledky byly zaznamenány v souvislosti s léčbou jinými iminocukry. Ve studii embryo-fetální toxicity u králíků byly v souvislosti s dávkami asociovanými s mateřskou toxicitou pozorovány úmrtí embrya/plodu, pokles průměrné hmotnosti plodu, opožděná osifikace a mírně zvýšená incidence drobných kostních abnormalit.

Ve 104týdenní studii kancerogenity byla u samců zaznamenána zvýšená incidence adenomů z buněk pankreatických ostrůvků u dávek 19krát vyšších než expozice (AUC) v souvislosti s klinicky účinnou dávkou. Jedná se o běžný spontánní nádor u samců potkanů, kteří jsou krmeni *ad libitum*. S ohledem na neexistenci podobných poznatků u samic, jakož i nálezů ve studiích genotoxicity nebo kancerogenity u myši s Tg.rasH2 a preneoplastických pankreatických nálezů u hlodavců nebo opic se tyto výsledky zaznamenané u samců potkanů nepovažují za související s léčbou a jejich význam pro člověka není znám.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolek

Předbobtnalý kukuřičný škrob

Magnesium-stearát

Obal tobolek

Želatina

Oxid titaničitý (E171)

Indigotin (E132)

Černý inkoust

Šelak

Černý oxid železitý

Hydroxid draselný

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

4 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC / PCTFE / PVC/Al blistr.

Velikost balení: 14 tobolek.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Amicus Therapeutics UK Ltd
Phoenix House,
Oxford Road,
Tatling End,
Gerrards Cross,
Buckinghamshire
SL9 7AP
Velká Británie
Tel.: +44 1753 888 567
Fax: +44 1753 437 192
E-mail: info@amicusrx.co.uk

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/15/1082/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 26. května 2016

10. DATUM REVIZE TEXTU

DD. měsíc RRRR

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného / výrobců odpovědných za propouštění šarží

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Portadown, Craigavon
BT63 5UA
Velká Británie

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti

Požadavky pro předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci předloží první pravidelně aktualizovanou zprávu o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Galafold 123 mg tvrdé tobolky
migalastatum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tobolka obsahuje migalastatum 123 mg ve formě migalastati hydrochloridum.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

14 tvrdých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Alespoň dvě hodiny před užitím a 2 hodiny po užití léčivého přípravku nejezte, abyste byl(a) minimálně 4 hodiny nalačno. Užívejte každý den ve stejnou dobu.

Tobolku spolkněte vcelku. Nedělte ji, nedrťte ani nekousejte.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

Tobolku přípravku Galafold užívejte každý druhý den, přičemž ve dnech, kdy přípravek Galafold neužíváte, promáčkněte perforovaný kroužek na pouzdru blistru.

Pokyny k otevření

1. STISKNĚTE a přidržte štítek vlevo.
2. VYTÁHNĚTE kartičku napravo.
3. VYTLAČTE tobolku přes fólii.
4. ZATLAČTE kartičku zpět do držáku.

Pro zobrazení příbalové informace naskenujte tento kód.

QR kód bude vložen + www.galafoldsmpc.co.uk.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Amicus Therapeutics UK Ltd
Phoenix House,
Oxford Road,
Tatling End,
Gerrards Cross,
Buckinghamshire
SL9 7AP
Velká Británie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/15/1082/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Galafold 123 mg tvrdé tobolky

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

POUZDRO BLISTRU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Galafold 123 mg tvrdé tobolky
migalastatum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Amicus Therapeutics UK, Ltd

3. POUŽITELNOST

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

LOT:

5. JINÉ

Podrobnější informace jsou uvedeny v příbalové informaci.

Ve dny, kdy přípravek Galafold neužíváte, promáčkněte perforované kroužky.

Přípravek Galafold se užívá každý druhý den.

Datum zahájení užívání:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

FÓLIE BLISTRU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

3. POUŽITELNOST

4. ČÍSLO ŠARŽE

LOT:

5. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Galafold 123 mg tvrdé tobolky migalastatum

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Galafold a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Galafold užívat
3. Jak se přípravek Galafold užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Galafold uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Galafold a k čemu se používá

Přípravek Galafold obsahuje léčivou látku migalastat.

Tento přípravek se používá k dlouhodobé léčbě Fabryho nemoci u dospělých a dospívajících ve věku od 16 let, kteří vykazují určité genetické mutace (změny).

Fabryho nemoc je způsobena nedostatkem nebo poruchou enzymu zvaného alfa-galaktosidáza A (α -Gal A). V závislosti na druhu mutace (změny) v genu, který produkuje α -Gal A, enzym buď nefunguje správně, nebo zcela chybí. Porucha tohoto enzymu vede k abnormálnímu ukládání tukové látky známé jako globotriaosylceramid (GL-3) v ledvinách, srdci a dalších orgánech, což způsobuje příznaky Fabryho nemoci.

Tento přípravek působí tak, že stabilizuje enzym, který Vaše tělo přirozeně vytváří, takže může účinněji snižovat množství GL-3, které se nahromadilo ve Vašich buňkách a tkáních.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Galafold užívat

Neužívejte přípravek Galafold :

- jestliže jste alergický(á) na migalastat nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Galafold se poradte se svým lékařem, pokud současně užíváte enzymovou substituční terapii.

Pokud jste léčen(a) také enzymovou substituční terapií, neměl(a) byste přípravek Galafold užívat.

V průběhu léčby přípravkem Galafold Váš lékař každých 6 měsíců zkontroluje Váš stav a to, zda přípravek účinkuje. Pokud se Váš stav zhorší, Váš lékař může provést další vyšetření nebo přerušit léčbu přípravkem Galafold.

Děti a dospívající

Tento přípravek nebyl zkoumán u dětí a dospívajících mladších 16 let, bezpečnost a účinnost tohoto přípravku tudíž v této věkové skupině nebyla stanovena.

Další léčivé přípravky a přípravek Galafold

Informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat, protože některé léčivé přípravky mohou zvyšovat nebo snižovat množství přípravku Galafold ve Vašem těle.

Těhotenství, kojení a plodnost

Těhotenství

Zkušenosti s podáváním tohoto přípravku těhotným ženám jsou velmi omezené. Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou dříve, než začnete tento přípravek užívat. Během užívání přípravku Galafold byste měla používat účinnou antikoncepci.

Kojení

Pokud kojíte, neužívejte tento přípravek, dokud se neporadíte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou. Není dosud známo, zda se tento přípravek vylučuje do mateřského mléka. Váš lékař rozhodne, zda musíte přestat kojit nebo dočasně přerušit léčbu.

Plodnost u mužů

Není dosud známo, zda tento přípravek ovlivňuje plodnost u mužů. Účinky přípravku Galafold na plodnost nebyly u lidí zkoumány.

Plodnost u žen

Není dosud známo, zda tento přípravek ovlivňuje plodnost u žen.

Pokud plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Není pravděpodobné, že by tento přípravek měl nějaký vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

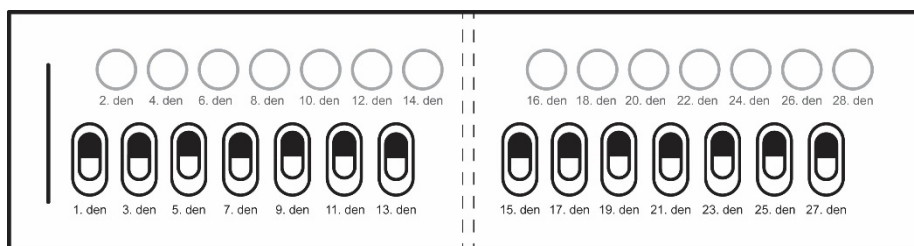
3. Jak se přípravek Galafold užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

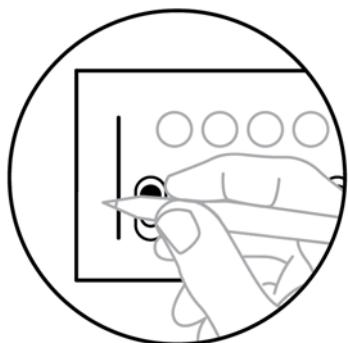
Užívejte jednu tobolku každý druhý den ve stejnou dobu. Přípravek Galafold neužívejte ve dvou po sobě následujících dnech.

Alespoň 2 hodiny před užitím přípravku a 2 hodiny po jeho užití nejezte. Tato minimální doba nalačno před užitím a po užití přípravku, celkem 4 hodiny, je nutná, aby se přípravek zcela vstřebal. Během této doby lze pít čiré tekutiny včetně sycených nápojů.

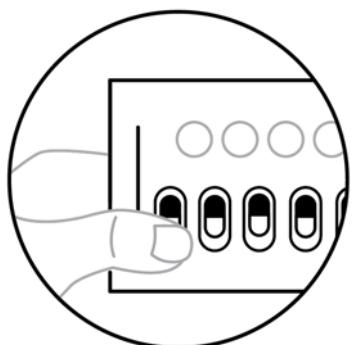
Tobolku spolkněte vcelku. Nedělte ji, nedrťte ani nekousejte.



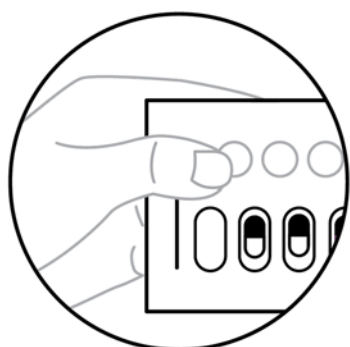
Jedno pouzdro blistru přípravku Galafold = 14 tvrdých tobolek = 28 dní léčby



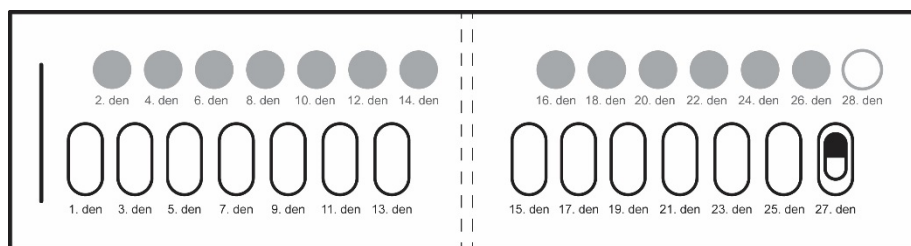
První den užívání tohoto přípravku z nového pouzdra blistru zaznamenejte datum na pouzdro blistru.



Poté vytlačte první tobolku vlevo, která je označena 1. den.



Další den promáčkněte perforovaný bílý kroužek označený 2. den. To Vám pomůže zapamatovat si, kdy máte přípravek užít. Přípravek Galafold užívejte pouze každý druhý den.



Po 2. dni pokračujte na blistru směrem doprava.

Až do 28. dne včetně střídejte užívání tobolek v liché dny s promáčknutím perforovaných bílých kroužků v sudé dny.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Galafold, než jste měl(a)

Pokud jste užil(a) více tobolek, než jste měl(a), měl(a) byste přestat užívat přípravek a kontaktovat svého lékaře. Můžete pociťovat bolest hlavy a závrať.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Galafold

Pokud jste zapomněl(a) užít tobolek v obvyklou dobu a zjistíte to později, můžete si tobolek vzít pouze v případě, že neuplynulo více než 12 hodin od doby, kdy jste si měla(a) tobolek jako obvykle vzít. Pokud už uplynulo víc než 12 hodin, pokračujte v užívání přípravku Galafold až další plánovaný den a čas podle režimu dávkování jednou za dva dny. Neužívejte dvě tobolek, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Galafold

Nepřestávejte užívat přípravek Galafold, aniž byste se poradil(a) se svým lékařem.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Velmi časté: mohou postihnout více než 1 osobu z 10

- bolest hlavy

Časté: mohou postihnout až 1 osobu z 10

- | | | |
|----------------------------------|--|--|
| • palpitace (pocit bušení srdce) | • únava | • snížené hmatové vnímání nebo čítí (hypestezie) |
| • pocit točení hlavy (závrať) | • zvýšené hladiny kreatinin fosfokinázy v krevních testech | • deprese |
| • průjem | • zvýšení tělesné hmotnosti | • bílkovina v moči (proteinurie) |
| • pocit na zvracení (nauzea) | • svalové křeče | • dušnost (dyspnoe) |
| • bolest břicha | • bolest svalů (myalgie) | • krvácení z nosu (epistaxe) |
| • zácpa | • bolestivá ztuhlost krku (tortikolis) | • vyrážka |
| • sucho v ústech | • brnění v končetinách (parestezie) | • přetrvávající svědění (pruritus) |
| • náhlé nucení na vyprázdnění | • závrať | • bolest |
| • zažívací potíže (dyspepsie) | | |

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Galafold uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a blistru za zkratkou EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Galafold obsahuje

- Léčivou látkou je migalastatum. Jedna tobolka obsahuje migalastatum 123 mg ve formě migalastati hydrochloridum.
- Dalšími složkami jsou:
Obsah tobolky: předbobtnalý kukuřičný škrob a magnesium-stearát
Obal tobolky: želatina, oxid titaničitý a indigotin
Černý inkoust: šelak, černý oxid železitý a hydroxid draselný

Jak přípravek Galafold vypadá a co obsahuje toto balení

Neprůhledné modro-bílé tobolky s označením „A1001“ vytištěným černým inkoustem obsahující bílý až světle hnědý prášek.

Přípravek Galafold je k dispozici v blistrech obsahujících 14 tobolek.

Držitel rozhodnutí o registraci

Amicus Therapeutics UK Ltd

Phoenix House,

Oxford Road,

Tatling End,

Gerrards Cross,

Buckinghamshire

SL9 7AP

Velká Británie

Tel.: +44 1753 888 567

Fax: +44 1753 437 192

E-mail: info@amicusrx.co.uk

Výrobce

Almac Pharma Services Limited
Seago Industrial Estate
Portadown, Craigavon
BT63 5UA
Velká Británie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci (pokud se Vám nepodaří spojit se zástupcem společnosti Amicus telefonicky, kontaktujte ho na níže uvedené e-mailové adrese):

België/Belgique/Belgien

Amicus Therapeutics, UK Ltd
Tél/Tel: 080079245
E-mail: MedInfo@amicusrx.com

Lietuva

Amicus Therapeutics, UK Ltd
Tel: 880033167
E-mail: MedInfo@amicusrx.com

България

Amicus Therapeutics, UK Ltd
Тел.: 008001113214
E-mail: MedInfo@amicusrx.com

Luxembourg/Luxemburg

Amicus Therapeutics, UK Ltd
Tél/Tel: 80027003
E-mail: MedInfo@amicusrx.com

Česká republika

Amicus Therapeutics, UK Ltd
Tel: 800142207
E-mail: MedInfo@amicusrx.com

Magyarország

Amicus Therapeutics, UK Ltd
Tel.: 0680021202
E-mail: MedInfo@amicusrx.com

Danmark

Amicus Therapeutics, UK Ltd
Tlf: 80253262
E-mail: MedInfo@amicusrx.com

Malta

Amicus Therapeutics, UK Ltd
Tel: 80062674
E-mail: MedInfo@amicusrx.com

Deutschland

Amicus Therapeutics GmbH
Tel: + 49 89 2 488 798 10 a 0800 000 2038
E-mail: MedInfo@amicusrx.com

Nederland

Amicus Therapeutics BV
Tel: + 31 20 235 8510 a 0800 0228399
E-mail: MedInfo@amicusrx.com

Eesti

Amicus Therapeutics, UK Ltd
Tel: 8000111911
E-mail: MedInfo@amicusrx.com

Norge

Amicus Therapeutics, UK Ltd
Tlf: 80013837
E-mail: MedInfo@amicusrx.com

Ελλάδα

Amicus Therapeutics, UK Ltd
Τηλ: 00800126169
E-mail: MedInfo@amicusrx.com

Österreich

Amicus Therapeutics, UK Ltd
Tel: 0800005475
E-mail: MedInfo@amicusrx.com

España

Amicus Therapeutics S.L.U.
Tel: + 34 900 941 616
E-mail: MedInfo@amicusrx.com

Polska

Amicus Therapeutics, UK Ltd
Tel.: 008001215475
E-mail: MedInfo@amicusrx.com

France

Amicus Therapeutics SAS
Tél: + 33 800 906 788
E-mail: MedInfo@amicusrx.com

Portugal

Amicus Therapeutics, UK Ltd
Tel: 800812531
E-mail: MedInfo@amicusrx.com

Hrvatska

Amicus Therapeutics, UK Ltd
Tel: 0800222452
E-mail: MedInfo@amicusrx.com

Ireland

Amicus Therapeutics, UK Ltd
Tel: 1800936230
E-mail: MedInfo@amicusrx.com

Ísland

Amicus Therapeutics, UK Ltd
Sími: 8007634
E-mail: MedInfo@amicusrx.com

Italia

Amicus Therapeutics S.r.l.
Tel: 800795572
E-mail: MedInfo@amicusrx.com

Κύπρος

Amicus Therapeutics, UK Ltd
Τηλ: 80097595
E-mail: MedInfo@amicusrx.com

Latvija

Amicus Therapeutics, UK Ltd
Tel: 80005391
E-mail: MedInfo@amicusrx.com

România

Amicus Therapeutics, UK Ltd
Tel: + 0808 03 4288, 877-309-5040
E-mail: MedInfo@amicusrx.com

Slovenija

Amicus Therapeutics, UK Ltd
Tel: 080081794
E-mail: MedInfo@amicusrx.com

Slovenská republika

Amicus Therapeutics, UK Ltd
Tel: 0800002437
E-mail: MedInfo@amicusrx.com

Suomi/Finland

Amicus Therapeutics, UK Ltd
Puh/Tel: 0800917780
E-mail: MedInfo@amicusrx.com

Sverige

Amicus Therapeutics, UK Ltd
Tel: 020795493
E-mail: MedInfo@amicusrx.com

United Kingdom

Amicus Therapeutics, UK Ltd
Tel: 08082346864 a +44 175 3888 567
E-mail: MedInfo@amicusrx.com

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>. Na těchto stránkách naleznete též odkazy na další webové stránky týkající se vzácných onemocnění a jejich léčby.