

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Galafold 123 mg tvrdé kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá kapsula obsahuje migalastátiumchlorid, čo zodpovedá 123 mg migalastátu. Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula.

Tvrdá kapsula veľkosti 2 (6,4 x 18,0 mm) s nepriehľadnou modrou čiapočkou a nepriehľadným bielym telom, s vytlačeným čiernym nápisom „A1001“, obsahujúca biely až svetlohnedý prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liek Galafold je indikovaný na dlhodobú liečbu dospelých a dospievajúcich vo veku 16 rokov a starších s potvrdenou diagnózou Fabryho choroby (nedostatok α -galaktozidázy A), ktorí majú senzibilnú mutáciu (pozri tabuľky v časti 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu liekom Galafold majú začať a sledovať odborní lekári so skúsenosťami v diagnostike a liečbe Fabryho choroby. Liek Galafold nie je určený na súbežné používanie s enzýmovou substitučnou liečbou (pozri časť 4.4).

Dávkovanie

Odporúčaný dávkovací režim u dospelých a dospievajúcich vo veku 16 rokov a starších je 123 mg migalastátu (1 kapsula) každý druhý deň v rovnakom čase.

Vynechaná dávka

Liek Galafold sa nemá užívať dva po sebe nasledujúce dni. Ak sa v určitý deň dávka úplne vynechá, pacient má užiť vynechanú dávku lieku Galafold, iba ak vynechanie je v intervale 12 hodín od normálneho času užitia dávky. Ak uplynie viac ako 12 hodín, pacient má pokračovať v užívaní lieku Galafold v najbližší plánovaný deň a čas užitia dávky v súlade s dávkovacím režimom každý druhý deň.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť lieku Galafold u detí vo veku 0 – 15 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Špeciálne populácie

Starší pacienti

Úprava dávkovania na základe veku nie je potrebná (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek

Liek Galafold sa neodporúča užívať u pacientov s Fabryho chorobou, ktorí majú odhadovanú hodnotu GFR nižšiu ako 30 ml/min/1,73 m² (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene nie je potrebná úprava dávkovania lieku Galafold (pozri časť 5.2).

Spôsob podávania

Na perorálne použitie. Expozícia lieku Galafold sa znižuje približne o 40 %, keď sa liek užíva s jedlom, a preto sa jedlo nemá konzumovať najmenej 2 hodiny pred užitím a 2 hodiny po užití lieku Galafold, aby sa dosiahol minimálne 4-hodinový stav nalačno. V tomto intervale možno piť čisté tekutiny vrátane sýtených nápojov. Liek Galafold sa má užívať každý druhý deň v rovnakom čase, aby sa zabezpečil optimálny prínos pre pacienta.

Kapsuly sa musia prehltnúť celé. Kapsuly sa nesmú krájať, drviť ani žuvať.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

U pacientov, v prípade ktorých sa začala liečba liekom Galafold alebo ktorí prešli na liečbu liekom Galafold, sa odporúča pravidelne sledovať funkciu obličiek, echokardiografické parametre a biochemické markery (každých šesť mesiacov). V prípade výrazného klinického zhoršenia treba zvážiť ďalšie klinické vyhodnotenie alebo prerušenie liečby liekom Galafold.

Liek Galafold nie je indikovaný na použitie u pacientov s nesenzibilnými mutáciami (pozri časť 5.1).

U pacientov liečených liekom Galafold sa nepozorovalo zníženie proteinúrie.

Liek Galafold sa neodporúča používať u pacientov so závažnou renálnou insuficienciou definovanou ako odhadnutá hodnota GFR nižšia ako 30 ml/min/1,73 m² (pozri časť 5.2).

Z obmedzených údajov vyplýva, že súbežné podanie jednej dávky lieku Galafold a infúzie štandardnej enzýmovej substitučnej liečby vedie približne až k päťnásobnému zvýšeniu expozície agalzidáze. V tejto štúdii sa tiež zistilo, že agalzidáza nemá žiadny vplyv na farmakokinetiku migalastátu. Liek Galafold nie je určený na súbežné používanie s enzýmovou substitučnou liečbou.

4.5 Liekové a iné interakcie

Na základe *in vitro* údajov migalastát nie je induktorom enzýmu CYP1A2, 2B6 alebo 3A4. Okrem toho migalastát nie je inhibítorom alebo substrátom enzýmu CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 alebo 3A4/5. Migalastát nie je substrátom MDR1 alebo BCRP ani inhibítorom humánnych efluxových transportérov BCRP, MDR1 alebo BSEP. Navyše migalastát nie je substrátom MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3 alebo OCT2 a nie je ani inhibítorom humánnych príjmových transportérov OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1 alebo MATE2-K.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/antikoncepcia u mužov a žien

Používanie lieku Galafold u žien, ktoré môžu otehotnieť a nepoužívajú antikoncepciu, sa neodporúča.

Gravidita

K dispozícii sú obmedzené údaje o používaní lieku Galafold u gravidných žien. U králikov sa pozorovala vývojová toxicita len pri dávkach toxických pre matku (pozri časť 5.3). Liek Galafold sa neodporúča používať počas gravidity.

Dojčenie

Nie je známe, či sa liek Galafold vylučuje do ľudského mlieka. Preukázalo sa však, že migalastát sa vylučuje do mlieka laktujúcich potkanov. Riziko expozície migalastátu u dojčeného dieťaťa sa preto nemôže vylúčiť. Po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre matku sa musí prijať rozhodnutie o tom, či sa má prerušiť dojčenie alebo liečba liekom Galafold.

Fertilita

Účinky lieku Galafold na fertilitu u ľudí sa neskúmali. Prechodná a úplne reverzibilná neplodnosť u potkaních samcov súvisela s liečbou migalastátom vo všetkých hodnotených dávkach. Úplná reverzibilita sa pozorovala po štyroch týždňoch od vysadenia dávok. Podobné zistenia sa zaznamenali predklinicky po liečbe inými iminocukrami (pozri časť 5.3). Migalastát neovplyvnil fertilitu u potkaních samíc.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Liek Galafold nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie bezpečnostného profilu

Najčastejšou nežiaducou reakciou bola bolesť hlavy, ktorá sa vyskytla približne u 10 % pacientov užívajúcich liek Galafold.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Frekvencie sú definované ako: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $<1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $<1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $<1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($<1/10\,000$) a neznáme (nemožno ich odhadnúť z dostupných údajov). V rámci každej skupiny frekvencie sú nežiaduce reakcie uvedené v každej triede orgánových systémov v poradí klesajúcej frekvencie.

Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie na liek Galafold hlásené v klinických skúšaníach

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté
Psychické poruchy		depresia
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy	parestézia závraty hypoestézia
Poruchy ucha a labyrintu		vertigo
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		palpitácie
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		dyspnoe epistaxa

Poruchy gastrointestinálneho traktu		hnačka nauzea bolesť brucha zápcha sucho v ústach nutkanie na stolicu dyspepsia
Poruchy kože a podkožného tkaniva		vyrážka pruritus
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		svalové kŕče myalgia tortikolis bolesti končatín
Poruchy obličiek a močových ciest		proteinúria
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		únava bolesti
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		zvýšená hladina kreatínfosfokinázy v krvi zvýšená telesná hmotnosť

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom národného systému hlásenia uvedeného v prílohe V.

4.9 Predávkovanie

V prípade predávkovania sa odporúča všeobecná zdravotná starostlivosť. Najčastejšie nežiaduce reakcie hlásené pri užívaní lieku Galafold v dávkach do 1 250 mg a 2 000 mg boli bolesť hlavy, závraty, v uvedenom poradí.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Iné liečivá pre tráviaci trakt a metabolizmus, ATC kód: A16AX14

Fabryho choroba je progresívna porucha lyzozomálnej akumulácie viazaná na chromozóm X, ktorá postihuje mužov aj ženy. Mutácie v géne *GLA* zapríčinené Fabryho chorobou vedú k nedostatku lyzozomálneho enzýmu α -galaktozidázy A (α -Gal A), ktorý je potrebný pre metabolizmus glykosfingolipidového substrátu (napr. GL-3, lyzo-Gb₃). Znížená aktivita α -Gal A je preto spojená s progresívnou akumuláciou substrátu v citlivých orgánoch a tkanivách, čo vedie k morbidite a mortalite spojenej s Fabryho chorobou.

Mechanizmus účinku

Určité mutácie *GLA* môžu viesť k vytváraniu abnormálne zvinutých a nestabilných mutantných foriem α -Gal A. Migalastát je farmakologický šaperón, ktorý je vytvorený tak, že sa selektívne a reverzibilne viaže s vysokou afinitou na aktívne miesta určitých mutantných foriem α -Gal A, ktorých genotypy sa nazývajú senzibilné mutácie. Naviazanie migalastátu stabilizuje tieto mutantné formy α -Gal A

v endoplazmatickom retikule a uľahčuje ich náležitú migráciu do lyzozómov. Disociácia migalastátu v lyzozómoch obnovuje aktivitu α -Gal A, čo vedie ku katabolizmu GL-3 a súvisiacich substrátov.

Mutácie *GLA* senzibilné a nesenzibilné voči liečbe liekom Galafold sú uvedené ďalej v tabuľke 2 a v tabuľke 3. Mutácie *GLA* sú k dispozícii aj poskytovateľom zdravotnej starostlivosti na adrese www.galafoldamenabilitytable.com.

Uvedené zmeny nukleotidov predstavujú potenciálne zmeny v sekvencii DNA, ktoré vedú k mutácii aminokyselín. Mutácia aminokyselín (zmena v sekvencii bielkovín) je najrelevantnejšia pri určovaní prístupnosti. Keď je na rovnakom chromozóme (u mužov aj žien) prítomná dvojitá mutácia, pacient je senzibilný, ak je dvojitá mutácia prítomná v jednom údaji v tabuľke 2 (napr. D55V/Q57L). Keď je dvojitá mutácia prítomná na rôznych chromozómoch (len u žien), pacientka je senzibilná, ak je prítomná jedna z ktorýchkoľvek mutácií uvedených v tabuľke 2.

Tabuľka 2: Tabuľka senzibility lieku Galafold (migalastát)

Zmena nukleotidov	Zmena nukleotidov	Zmena sekvencie proteínov
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 alebo c.70T>A	c.T70C alebo c.T70A	W24R
c.70T>G	c.T70G	W24G
c.72G>C alebo c.72G>T	c.G72C alebo 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 alebo c.102T>A	c.T102G alebo c.T102A	N34K
c.103G>C alebo c.103G>A	c.G103C alebo 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 alebo c.108G>T	c.G108C alebo c.G108T	L36F
c.109G>A	c.G109A	A37T
c.110C>T	c.C110T	A37V
c.122C>T	c.C122T	T41I
c.124A>C alebo c.124A>T	c.A124C alebo c.A124T	M42L
c.124A>G	c.A124G	M42V
c.125T>A	c.T125A	M42K
c.125T>C	c.T125C	M42T
c.125T>G	c.T125G	M42R
c.126G>A alebo c.126G>C alebo c.126G>T	c.G126A alebo c.G126C alebo c.G126T	M42I

Tabuľka 2: Tabuľka senzibility lieku Galafold (migalastát)

Zmena nukleotidov	Zmena nukleotidov	Zmena sekvencie proteínov
c.137A>C	c.A137C	H46P
c.142G>C	c.G142C	E48Q
c.152T>A	c.T152A	M51K
c.153G>A alebo c.153G>T alebo c.153G>C	c.G153A alebo c.G153T alebo 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 alebo c.207C>G	c.C207A alebo c.C207G	F69L
c.214A>G	c.A214G	M72V
c.216G>A alebo c.216G>T alebo c.216G>C	c.G216A alebo c.G216T alebo 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 alebo c.261G>T	c.G261C alebo c.G261T	E87D
c.265C>T	c.C265T	L89F
c.272T>C	c.T272C	I91T
c.288G>A alebo c.288G>T alebo c.288G>C	c.G288A alebo c.G288T alebo 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
c.337T>C alebo c.339T>A alebo c.339T>G	c.T337C alebo c.T339A alebo c.T339G	F113L

Tabuľka 2: Tabuľka senzibility lieku Galafold (migalastát)

Zmena nukleotidov	Zmena nukleotidov	Zmena sekvencie proteínov
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 alebo c.408T>G	c.T408A alebo 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 alebo c.471G>T	c.G471C alebo 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 alebo c.525C>A	c.C525G alebo 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 alebo c.561G>A alebo c.561G>C	c.G561T alebo c.G561A alebo c.G561C	M187I
c.572T>A	c.T572A	L191Q
c.581C>T	c.C581T	T194I
c.584G>T	c.G584T	G195V

Tabuľka 2: Tabuľka senzibility lieku Galafold (migalastát)

Zmena nukleotidov	Zmena nukleotidov	Zmena sekvencie proteínov
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 alebo c.609G>T	c.G609C alebo 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 alebo c.687T>G	c.T687A alebo c.T687G	F229L
c.695T>C	c.T695C	I232T
c.713G>A	c.G713A	S238N
c.716T>C	c.T716C	I239T
c.720G>C alebo c.720G>T	c.G720C alebo c.G720T	K240N
c.724A>G	c.A724G	I242V
c.724A>T	c.A724T	I242F
c.725T>A	c.T725A	I242N
c.725T>C	c.T725C	I242T
c.728T>G	c.T728G	L243W
c.729G>C alebo c.729G>T	c.G729C alebo c.G729T	L243F
c.730G>A	c.G730A	D244N

Tabuľka 2: Tabuľka senzibility lieku Galafold (migalastát)

Zmena nukleotidov	Zmena nukleotidov	Zmena sekvencie proteínov
c.730G>C	c.G730C	D244H
c.733T>G	c.T733G	W245G
c.740C>G	c.C740G	S247C
c.747C>G alebo c.747C>A	c.C747G alebo 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 alebo c.772G>A	c.G772C alebo 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 alebo c.831G>C	c.G831T alebo c.G831C	W277C
c.832A>T	c.A832T	N278Y
c.835C>G	c.C835G	Q279E
c.838C>A	c.C838A	Q280K
c.840A>T alebo c.840A>C	c.A840T alebo 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 alebo c.868A>T	c.A868C alebo c.A868T	M290L
c.869T>C	c.T869C	M290T

Tabuľka 2: Tabuľka senzibility lieku Galafold (migalastát)

Zmena nukleotidov	Zmena nukleotidov	Zmena sekvencie proteínov
c.870G>A alebo c.870G>C alebo c.870G>T	c.G870A alebo c.G870C alebo 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 alebo c.886A>C	c.A886T alebo c.A886C	M296L
c.887T>C	c.T887C	M296T
c.888G>A alebo c.888G>T alebo c.888G>C	c.G888A alebo c.G888T alebo c.G888C	M296I
c.893A>G	c.A893G	N298S
c.897C>G alebo c.897C>A	c.C897G alebo 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 alebo c.924A>C	c.A924T alebo 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 alebo c.936G>C	c.G936T alebo 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 alebo c.963G>T	c.G963C alebo c.G963T	Q321H
c.964G>A	c.G964A	D322N
c.964G>C	c.G964C	D322H
c.966C>A alebo c.966C>G	c.C966A alebo c.C966G	D322E
c.968C>G	c.C968G	P323R
c.973G>A	c.G973A	G325S
c.973G>C	c.G973C	G325R

Tabuľka 2: Tabuľka senzibility lieku Galafold (migalastát)

Zmena nukleotidov	Zmena nukleotidov	Zmena sekvencie proteínov
c.978G>C alebo c.978G>T	c.G978C alebo 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 alebo c.1074G>C	c.G1074T alebo 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
c.1229C>T	c.C1229T	T410I

Tabuľka 2: Tabuľka senzibility lieku Galafold (migalastát)

Zmena nukleotidov	Zmena nukleotidov	Zmena sekvencie proteínov
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

Mutácie, ktoré nie sú senzibilné voči liečbe liekom Galafold, sú uvedené ďalej v tabuľke 3.

NEZNÁME v stĺpci „zmena sekvencie proteínov“ znamená, že zmeny v sekvencii proteínov zapríčinené mutáciami nemôžu byť ľahko odvodené zo zmien nukleotidov a musia sa určiť experimentálne. V týchto prípadoch otázniky v sprievodných zátvorkách znamenajú, že zmeny, ktoré sú tu uvedené, neboli experimentálne potvrdené a nemusia byť správne.

Tabuľka 3: Mutácie nesenzibilné voči lieku Galafold (migalastát)

Zmena nukleotidov	Zmena nukleotidov	Zmena sekvencie proteínov
c.1A>C alebo c.1A>T	c.A1C alebo 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 alebo c.3G>T alebo c.3G>C	c.G3A alebo c.G3T alebo 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 alebo c.72G>A	c.G71A alebo 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

Tabuľka 3: Mutácie nesenzibilné voči lieku Galafold (migalastát)

Zmena nukleotidov	Zmena nukleotidov	Zmena sekvencie proteínov
c.128G>T	c.G128T	G43V
c.131G>A alebo c.132G>A	c.G131A alebo c.G132A	W44X
c.132G>T alebo c.132G>C	c.G132T alebo c.G132C	W44C
c.134T>C	c.T134C	L45P
c.134T>G	c.T134G	L45R
c.134_138delTGCACinsGCTCG	c.134_138delTGCACinsGCTC G	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 alebo c.139T>A	c.T139C alebo c.T139A	W47R
c.139T>G	c.T139G	W47G
c.140G>A alebo 141G>A	c.G140A alebo G141A	W47X
c.140G>T	c.G140T	W47L
c.141G>C alebo c.141G>T	c.G141C alebo c.G141T	W47C
c.142G>A	c.G142A	E48K
c.144G>T alebo c.144G>C	c.G144T alebo 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 alebo c.155G>C	c.T154A alebo 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 alebo c.167G>C	c.T166A alebo c.G167C	C56S
c.168C>A	c.C168A	C56X
c.187T>C	c.T187C	C63R
c.188G>A	c.G188A	C63Y
c.187T>A alebo c.188G>C	c.T187A alebo c.G188C	C63S
c.194G>C (domnelé miesto zostrihu)	c.G194C (domnelé miesto zostrihu)	NEZNÁME (S65T)
c.194G>T (domnelé miesto zostrihu)	c.G194T (domnelé miesto zostrihu)	NEZNÁME (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 alebo c.228G>A alebo c.228G>T	c.G228C alebo c.G228A alebo c.G228T	M76I

Tabuľka 3: Mutácie nesenzibilné voči lieku Galafold (migalastát)

Zmena nukleotidov	Zmena nukleotidov	Zmena sekvencie proteínov
c.233C>G alebo c.233C>A	c.C233G alebo c.C233A	S78X
c.235G>T	c.G235T	E79X
c.241T>C alebo c.241T>A	c.T241C alebo c.T241A	W81R
c.242G>A alebo c.243G>A	c.G242A alebo c.G243A	W81X
c.242G>C	c.G242C	W81S
c.243G>T alebo c.243G>C	c.G243T alebo 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 alebo c.258T>A	c.T258G alebo 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 alebo c.279C>A	c.C279G alebo c.C279A	D93E
c.280T>G	c.T280G	C94G
c.280T>A alebo c.281G>C	c.T280A alebo 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 alebo c.285G>A	c.G284A alebo c.G285A	W95X
c.284G>T	c.G284T	W95L
c.284G>C	c.G284C	W95S
c.285G>T alebo c.285G>C	c.G285T alebo c.G285C	W95C
c.295C>T	c.C295T	Q99X
c.299G>A	c.G299A	R100K
c.299G>C	c.G299C	R100T
c.305C>G alebo c.305C>A	c.C305G alebo 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

Tabuľka 3: Mutácie nesenzibilné voči lieku Galafold (migalastát)

Zmena nukleotidov	Zmena nukleotidov	Zmena sekvencie proteínov
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 alebo c.369T>A	c.T369G alebo 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 alebo c.394G>C	c.G394A alebo 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 alebo c.402T>A	c.T402G alebo c.T402A	Y134X
c.406G>C	c.G406C	D136H
c.406G>T	c.G406T	D136Y
c.412G>A alebo c.412G>C	c.G412A alebo 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 alebo c.439G>C	c.G439A alebo c.G439C	G147R
c.440G>A	c.G440A	G147E
c.443G>A	c.G443A	S148N
c.442A>C alebo c.444T>A alebo c.444T>G	c.A442C alebo c.T444A alebo c.T444G	S148R
c.453C>G alebo c.453C>A	c.C453G alebo c.C453A	Y151X
c.456C>A alebo c.456C>G	c.C456A alebo c.C456G	Y152X
c.463G>C	c.G463C	D155H
c.467C>A	c.C467A	A156D
c.469C>T	c.C469T	Q157X
c.484T>C alebo c.484T>A	c.T484C alebo c.T484A	W162R
c.485G>A alebo c.486G>A	c.G485A alebo c.G486A	W162X

Tabuľka 3: Mutácie nesenzibilné voči lieku Galafold (migalastát)

Zmena nukleotidov	Zmena nukleotidov	Zmena sekvencie proteínov
c.485G>T	c.G485T	W162L
c.486G>C alebo c.486G>T	c.G486C alebo 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 alebo c.504A>T	c.A504C alebo 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 alebo c.515G>C	c.T514A alebo c.G515C	C172S
c.515G>T	c.G515T	C172F
c.515G>A	c.G515A	C172Y
c.516T>G	c.T516G	C172W
c.519C>A alebo c.519C>G	c.C519A alebo c.C519G	Y173X
c.522T>A	c.T522A	C174X
c.523G>A	c.G523A	D175N
c.530T>A	c.T530A	L177X
c.547G>A (domnelé miesto zostrihu)	c.G547A (domnelé miesto zostrihu)	NEZNÁME (G183S)
c.548G>T	c.G548T	G183V
c.552T>A alebo c.552T>G	c.T552A alebo 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 alebo c.588A>C	c.A588T alebo 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 alebo c.610T>A	c.T610C alebo c.T610A	W204R
c.611G>A alebo c.612G>A	c.G611A alebo c.G612A	W204X
c.612G>T alebo c.612G>C	c.G612T alebo 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

Tabuľka 3: Mutácie nesenzibilné voči lieku Galafold (migalastát)

Zmena nukleotidov	Zmena nukleotidov	Zmena sekvencie proteínov
c.639G>A (domnelé miesto zostrihu)	c.G639A (domnelé miesto zostrihu)	NEZNÁME
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 alebo c.648T>G	c.T648A alebo c.T648G	Y216X
c.658C>T	c.C658T	R220X
c.661C>T	c.C661T	Q221X
c.666C>A alebo c.666C>G	c.C666A alebo 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 alebo c.676T>A	c.T676C alebo c.T676A	W226R
c.677G>A alebo c.678G>A	c.G677A alebo c.G678A	W226X
c.678G>T alebo c.678G>C	c.G678T alebo 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 alebo c.702T>A	c.T702G alebo c.T702A	D234E
c.704C>A	c.C704A	S235Y
c.704C>G	c.C704G	S235C
c.704C>T	c.C704T	S235F
c.706T>C alebo c.706T>A	c.T706C alebo c.T706A	W236R
c.707G>A alebo c.708G>A	c.G707A alebo c.G708A	W236X
c.707G>T	c.G707T	W236L
c.708G>C alebo c.708G>T	c.G708C alebo c.G708T	W236C
c.712A>C alebo c.714T>A alebo c.714T>G	c.A712C alebo c.T714A alebo c.T714G	S238R
c.718A>T	c.A718T	K240X
c.734G>A alebo c.735G>A	c.G734A alebo 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 alebo c.778G>A	c.G778C alebo c.G778A	G260R
c.782G>A	c.G782A	G261D
c.782G>T	c.G782T	G261V
c.784T>A alebo c.784T>C	c.T784A alebo c.T784C	W262R
c.785G>A alebo c.786G>A	c.G785A alebo c.G786A	W262X
c.785G>T	c.G785T	W262L

Tabuľka 3: Mutácie nesenzibilné voči lieku Galafold (migalastát)

Zmena nukleotidov	Zmena nukleotidov	Zmena sekvencie proteínov
c.786G>C alebo c.786G>T	c.G786C alebo c.G786T	W262C
c.789T>A alebo c.789T>G	c.T789A alebo 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 alebo c.798T>G	c.T798A alebo c.T798G	D266E
c.800T>G	c.T800G	M267R
c.801G>A (domnelé miesto zosterihu)	c. G801A (domnelé miesto zosterihu)	NEZNÁME (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 alebo c.816C>G	c.C816A alebo c.C816G	N272K
c.817T>C alebo c.819T>A alebo c.819T>G	c.T817C alebo c.T819A alebo 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 alebo c.831G>A	c.G830A alebo c.G831A	W277X
c.835C>T	c.C835T	Q279X
c.835C>A	c.C835A	Q279K
c.836A>G	c.A836G	Q279R
c.837G>C alebo c.837G>T	c.G837C alebo 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 alebo c.859T>A	c.T859C alebo c.T859A	W287R
c.859T>G	c.T859G	W287G
c.860G>A alebo c.861G>A	c.G860A alebo c.G861A	W287X
c.861G>C alebo c.861G>T	c.G861C alebo c.G861T	W287C

Tabuľka 3: Mutácie nesenzibilné voči lieku Galafold (migalastát)

Zmena nukleotidov	Zmena nukleotidov	Zmena sekvencie proteínov
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 alebo c.881T>A	c.T881G alebo c.T881A	L294X
c.890C>G	c.C890G	S297C
c.890C>T	c.C890T	S297F
c.892A>C	c.A892C	N298H
c.894T>G alebo c.894T>A	c.T894G alebo 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 alebo c.960T>A	c.T960G alebo 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 alebo c.982G>C	c.G982A alebo 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 alebo c.1018T>A	c.T1018C alebo c.T1018A	W340R
c.1019G>C	c.G1019C	W340S
c.1019G>A alebo c.1020G>A	c.G1019A alebo c.G1020A	W340X
c.1021G>A	c.G1021A	E341K
c.1021G>T	c.G1021T	E341X

Tabuľka 3: Mutácie nesenzibilné voči lieku Galafold (migalastát)

Zmena nukleotidov	Zmena nukleotidov	Zmena sekvencie proteínov
c.1023A >C alebo c.1023A>T	c.A1023C alebo 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 alebo c.1034C>A	c.C1034G alebo c.C1034A	S345X
c.1042G>C	c.G1042C	A348P
c.1045T>C alebo c.1045T>A	c.T1045C alebo c.T1045A	W349R
c.1046G>A alebo c.1047G>A	c.G1046A alebo 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 alebo c.1065C>G	c.C1065A alebo c.C1065G	N355K
c.1069C>T	c.C1069T	Q357X
c.1072G>A	c.G1072A	E358K
c.1081G>T	c.G1081T	G361X
c.1081G>A alebo c.1081G>C	c.G1081A alebo c.G1081C	G361R
c.1088G>C	c.G1088C	R363P
c.1095T>A alebo c.1095T>G	c.T1095A alebo 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 alebo c.1149C>G alebo c.1149C>A	c.T1147C alebo c.C1149G alebo 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 alebo c.1197G>A	c.G1196A alebo c.G1197A	W399X

Tabuľka 3: Mutácie nesenzibilné voči lieku Galafold (migalastát)

Zmena nukleotidov	Zmena nukleotidov	Zmena sekvencie proteínov
c.1196G>C	c.G1196C	W399S
c.1202C>G alebo c.1202C>A	c.C1202G alebo 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.?_?	NEZNÁME (del Exon1_2?)
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_G28delifs*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	NEZNÁME
g.3422_6041delinsCG	c.194+2049_369+773del2620insCG	NEZNÁME

Tabuľka 3: Mutácie nesenzibilné voči lieku Galafold (migalastát)

Zmena nukleotidov	Zmena nukleotidov	Zmena sekvencie proteínov
g.?_?del	c.195-?_547+?del	NEZNÁME (del Exon2_3?)
g.?_?dup	c.?_?dup	NEZNÁME (Exon2_4dup?)
g.2934_6378del	c.194+1561_370-891del	NEZNÁME (E66_Y123del; del Exon2?)
g.3396_6012del	c.194+2023_370-1257del	NEZNÁME (E66_Y123del; del Exon2?)
g.3260_6410del	c.194+1887_370-859del	NEZNÁME (E66_Y123del; del Exon2?)
g.2979_6442del	c.194+1606_369+1174del	NEZNÁME (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	NEZNÁME
g.5106_5919delins231	c.207_369+651del814ins231	NEZNÁME (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	NEZNÁME (del Exon3 a 4?)
g.6009_9741del	c.369+741_640-390del	NEZNÁME (del Exon3 a 4?)
g.6547_9783del	c.369+1279_640-348del	NEZNÁME (del Exon3 a 4?)
g.6736_11545del	c.370-533_c.1290+277del	NEZNÁME (del Exon3_7?)
g.7086_7487del	c.370-183_547+41del	NEZNÁME (del Exon3?)
g.>5.5kdel to 3'UTR	c.?_?del	NEZNÁME (delExon3_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

Tabuľka 3: Mutácie nesenzibilné voči lieku Galafold (migalastát)

Zmena nukleotidov	Zmena nukleotidov	Zmena sekvencie proteínov
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
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	NEZNÁME (del Exon5 ??)
g.[10237_11932del; 11933_12083inv; 12084_12097del]	g.[10237_11932del; 11933_12083inv; 12084_12097del]	NEZNÁME
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	NEZNÁME
c.803_806delTAGT	c.803_806delTAGT	p.L268X

Tabuľka 3: Mutácie nesenzibilné voči lieku Galafold (migalastát)

Zmena nukleotidov	Zmena nukleotidov	Zmena sekvencie proteínov
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.V281AdeIT282
c.848_851delAGAT	c.848_851delAGAT	Q283Rfs*33
c.858_863delinsTTGG	c.858_863delinsTTGG	p.W287fs*9
c.863delC	c.863delC	p.A288Vfs*29
c.881delT	c.881delT	p.L294Yfs*22
c.891dupT	c.891dupT	p.N298X
c.892_893insT	c.892_893insT	p.N298Ifs*1
c.893_894insG	c.893_894insG	p.N298Kfs*1
c.902dupG	c.902dupG	p.R301fs*13
c.909_918del	c.909_918del	p.I303Mfx*10
c.914delC	c.914delC	p.P305Lfs*11
c.931delC	c.931delC	p.L311Ffs*5
c.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

Tabuľka 3: Mutácie nesenzibilné voči lieku Galafold (migalastát)

Zmena nukleotidov	Zmena nukleotidov	Zmena sekvencie proteínov
c.1074_1075del	c.1074_1075del	p.E358Dfs*15
c.1077delT	c.1077delT	p.I359Mfs*31
c.1081_1100del	c.1081_1100del	p.G360fs*7
c.1086_1098del	c.1086_1098del	p.P362fs*24
c.1088delG	c.1088delG	p.R363Pfs*27
c.1091_1092del	c.1091_1092del	p.S364Lfs*9
c.1093dupT	c.1093dupT	p.Y365Lfs*9
c.1095delT	c.1095delT	p.Y365X
c.1096_1100del	c.1096_1100del	p.Y365fs*7
c.1102delG	c.1102delG	p.A368Qfs*21
c.1102delGinsTTATAC	c.1102delGinsTTATAC	p.A368delinsFYfs*23
c.1114_1115insTCCC	c.1114_1115insTCCC	p.G373Pfs*1
c.1122_1125del	c.1122_1125del	p.K374fs*15
c.1123_1175del	c.1123_1175del	p.G375_R392del
c.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	NEZNÁME
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	NEZNÁME
IVS1+39delAT	c.194+39delAT	NEZNÁME
IVS1-1G>A	c.195-1G>A	NEZNÁME
IVS1-1G>T	c.195-1G>T	NEZNÁME
IVS1-2A>G	c.195-2A>G	NEZNÁME
IVS1-2A>G;IVS1-49T>C	c.[195-2A>G;195-49T>C]	NEZNÁME
IVS2+1G>A	c.369+1G>A	NEZNÁME
IVS2+1G>T	c.369+1G>T	NEZNÁME
IVS2+2T>G	c.369+2T>G	NEZNÁME
IVS2-2A>G	c.370-2A>G	NEZNÁME
IVS3+1G>A	c.547+1G>A	NEZNÁME

Tabuľka 3: Mutácie nesenzibilné voči lieku Galafold (migalastát)

Zmena nukleotidov	Zmena nukleotidov	Zmena sekvencie proteínov
IVS3+1G>C	c.547+1G>C	NEZNÁME
IVS3-162A>T	c.548-162A>T	NEZNÁME
IVS3-2A>G	c.548-2A>G	NEZNÁME
IVS3-1G>A	c.548-1G>A	NEZNÁME
IVS3-1G>C	c.548-1G>C	NEZNÁME
IVS3-1G>T	c.548-1G>T	NEZNÁME
IVS4+1G>A	c.639+1G>A	NEZNÁME
IVS4+1G>C	c.639+1G>C	NEZNÁME
IVS4+4A>T	c.639+4A>T	NEZNÁME
IVS4+861C>T	c.639+861C>T	NEZNÁME
IVS4+919G>A	c.639+919G>A	NEZNÁME
IVS4-859C>T	c.640-859C>T	NEZNÁME
IVS4-11T>A	c.640-11T>A	NEZNÁME
IVS4-3C>G	c.640-3C>G	NEZNÁME
IVS4-2A>T	c.640-2A>T	NEZNÁME
IVS4-1G>A	c.640-1G>A	NEZNÁME
IVS4-1G>T	c.640-1G>T	NEZNÁME
IVS5+2T>C	c.801+2T>C	NEZNÁME
IVS5+3A>G	c.801+3A>G	NEZNÁME
IVS5+3A>T	c.801+3A>T	NEZNÁME
IVS5+4A>G	c.801+4A>G	NEZNÁME
IVS5-2A>G	c.802-2A>G	NEZNÁME
IVS6+1G>T	c.999+1G>T	NEZNÁME
IVS6+2T>C	c.999+2T>C	NEZNÁME
IVS6-2A>G	c.1000-2A>G	NEZNÁME
IVS6-2A>T	c.1000-2A>T	NEZNÁME
IVS6-1G>A	c.1000-1G>A	NEZNÁME
IVS6-1G>C	c.1000-1G>C	NEZNÁME
IVS6-10G>A; IVS6-22C>T	c.[1000-10G>A; 1000-22C>T]	NEZNÁME

NP GAL 0719

Neboli testované všetky mutácie.

Farmakodynamické účinky

Liečba liekom Galafold vo farmakodynamických skúšaní fázy 2 zvyčajne viedla u väčšiny pacientov k zvýšeniu endogénnej aktivity α -Gal A v bielych krvinkách a tiež v koži a obličkách. U pacientov so senzibilnými mutáciami sa zvyčajne znížila hladina GL-3 v moči a v intersticiálnej oblasti kapilár obličiek.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Klinická účinnosť a bezpečnosť lieku Galafold boli hodnotené v dvoch hlavných skúšaní fázy 3 a v dvoch otvorených predĺžených (open-label extension - OLE) skúšaní. Všetci pacienti dostávali odporúčané 123 mg dávky lieku Galafold každý druhý deň.

Prvé skúšanie fázy 3 (ATTRACT) bolo randomizované otvorené skúšanie s aktívnym porovnávacím liekom, v ktorom sa hodnotila účinnosť a bezpečnosť lieku Galafold v porovnaní s enzýmovou substitučnou liečbou (ERT) (agalzidáza beta, agalzidáza alfa) u 52 mužov a žien s Fabryho chorobou, ktorí dostávali ERT pred vstupom do skúšania a ktorí mali senzibilné mutácie (skúšanie u pacientov,

ktorí mali skúsenosti s ERT). Štúdia bola rozdelená do dvoch etáp. V prvej, 18-mesačnej etape boli pacienti so skúsenosťou s ERT randomizovaní a prechádzali z liečby ERT na liečbu liekom Galafold alebo sa naďalej liečili ERT. Druhou etapou bolo voliteľné 12-mesačné otvorené predĺžené skúšanie, počas ktorého všetci pacienti dostávali Galafold.

Druhé skúšanie fázy 3 (FACETS) bolo šesťmesačné randomizované dvojito zaslepené skúšanie kontrolované placebom (až do šiesteho mesiaca) s 18-mesačným otvoreným obdobím na vyhodnotenie účinnosti a bezpečnosti lieku Galafold u 50 mužov a žien s Fabryho chorobou, ktorí nedostávali ERT alebo dostávali ERT v minulosti a prestali ju užívať najmenej na šesť mesiacov a ktorí mali senzibilné mutácie (skúšanie s pacientmi, ktorí nedostávali ERT).

Do prvého OLE skúšania (AT1001-041) boli zaradení pacienti zo skúšaní v 2. a 3. fáze a bolo dokončené. Stredná hodnota rozsahu expozície dávke 123 mg každý druhý deň lieku Galafold uvedenej na trh u pacientov dokončujúcich skúšanie AT1001-041 bola 3,57 (\pm 1,23) roka (n=85). Maximálna expozícia bola 5,6 roka.

Do druhého OLE skúšania (AT1001-042) boli zaradení pacienti, ktorí prešli zo skúšania s OLE AT1001-041 aj priamo zo skúšania ATTRACT v 3. fáze, a toto skúšanie stále prebieha.

Funkcia obličiek

V skúšaní u pacientov, ktorí mali skúsenosti s ERT, funkcia obličiek ostala stabilná až do 18 mesiacov liečby liekom Galafold. Priemerná anualizovaná miera zmeny $eGFR_{CKD-EPI}$ bola -0,40 ml/min/1,73 m² (95 % IS: -2,272; 1,478; n=34) v skupine užívajúcej liek Galafold v porovnaní s -1,03 ml/min/1,73 m² (95 % IS: -3,636; 1,575; n=18) v skupine, ktorá dostávala ERT. Priemerná anualizovaná miera zmeny $eGFR_{CKD-EPI}$ u pacientov liečených počas tridsiatich mesiacov liekom Galafold od začiatku liečby bola -1,72 ml/min/1,73 m² (95 % IS: -2,653; -0,782; n=31).

V skúšaní u pacientov, ktorí nedostávali ERT, a v otvorenom predĺženom skúšaní ostala funkcia obličiek stabilná do 5 rokov liečby liekom Galafold. Po priemerne 3,4 roka liečby bola priemerná anualizovaná miera zmeny $eGFR_{CKD-EPI}$ -0,74 ml/min/1,73 m² (95 % IS: -1,89; 0,40; n=41). Počas počiatočného šesťmesačného obdobia kontrolovaného placebom sa nepozorovali klinicky významné rozdiely.

Index hmotnosti ľavej komory (LVMi)

V skúšaní u pacientov, ktorí mali skúsenosti s ERT, sa po 18 mesiacoch liečby liekom Galafold pozorovalo štatisticky významné zníženie LVMi ($p < 0,05$). Východiskové hodnoty boli 95,3 g/m² pre rameno Galafold a 92,9 g/m² pre rameno ERT a priemerná zmena východiskového LVMi v 18. mesiaci predstavovala -6,6 (95 % interval spoľahlivosti: -11,0; -2,1; n=31) pre Galafold a -2,0 (95 % interval spoľahlivosti: -11,0; 7,0; n=13) pre ERT. Zmena LVMi (g/m²) od začiatku do 18. mesiaca u pacientov s hypertrofiou ľavej komory (ženy s LVMi na začiatku > 95 g/m² a muži s LVMi na začiatku > 115 g/m²) bola -8,4 (95 % IS: -15,7; 2,6; n=13) pre migalastát a 4,5 (95 % IS: -10,7; 18,4; n=5) pre ERT. Po tridsiatich mesiacoch liečby liekom Galafold bola priemerná zmena LVMi od začiatku -3,8 (95 % IS: -8,9; 1,3; n=28) a priemerná zmena LVMi od začiatku u pacientov s hypertrofiou ľavej komory bola -10,0 (95 % IS: -16,6; -3,3; n=10).

V skúšaní u pacientov, ktorí nedostávali ERT, liečba liekom Galafold viedla k štatisticky významnému zníženiu LVMi ($p < 0,05$); priemerná zmena LVMi od začiatku do 18. – 24. mesiaca bola -7,7 (95 % IS: -15,4; -0,01; n=27). Po sledovaní v OLE bola priemerná zmena LVMi od začiatku do 36. mesiaca -8,3 (95 % IS: -17,1; 0,4; n=25) a do 48. mesiaca -9,1 (95 % IS: -20,3; 2,0; n=18). Priemerná zmena LVMi od začiatku do 18. – 24. mesiaca u pacientov s hypertrofiou ľavej komory na začiatku (ženy s LVMi na začiatku > 95 g/m² alebo muži s LVMi na začiatku > 115 g/m²) bola -18,6 (95 % IS: -38,2; 1,0; n=8). Po sledovaní v OLE bola priemerná zmena LVMi od začiatku do 36. mesiaca u pacientov s hypertrofiou ľavej komory na začiatku -30,0 (95 % IS: -57,9; -2,2; n=4) a do 48. mesiaca 33,1 (IS: -60,9; -5,4; n=4). Počas počiatočného šesťmesačného obdobia kontrolovaného placebom sa nepozorovali klinicky významné rozdiely LVMi.

Substrát ochorenia

V skúšaní u pacientov, ktorí mali skúsenosti s ERT, plazmatická hladina lyzo-Gb₃ mierne vzrástla, no ostala nízka u pacientov so senzibilnými mutáciami, liečenými liekom Galafold počas trvania 30-mesačnej štúdie. Plazmatická hladina lyzo-Gb₃ taktiež ostala nízka až 18 mesiacov u pacientov, ktorí dostávali ERT.

V skúšaní u pacientov, ktorí nedostávali ERT, liek Galafold preukázal štatisticky významné zníženia plazmatických koncentrácií lyzo-Gb₃ a inklúzií GL-3 v intersticiálnej oblasti kapilár obličiek u pacientov so senzibilnými mutáciami. Pacienti randomizovaní na liečbu liekom Galafold v 1. štádiu preukázali štatisticky výraznejšie významné zníženie (\pm SEM) priemerného ukladania GL-3 v intersticiálnej oblasti kapilár ($-0,25 \pm 0,10$; -39%) v šiestom mesiaci v porovnaní s placebom ($+0,07 \pm 0,13$; $+14\%$) ($p = 0,008$). Pacienti randomizovaní na liečbu placebom v 1. štádiu, ktorí prešli na liek Galafold v šiestom mesiaci (2. štádium) tiež preukázali štatisticky významné zníženia inklúzií GL-3 v intersticiálnej oblasti kapilár v 12. mesiaci ($-0,33 \pm 0,15$; -58%) ($p = 0,014$). Počas 12 mesiacov liečby liekom Galafold sa pozorovali kvalitatívne zníženia hladiny GL-3 vo viacerých typoch renálnych buniek: v podocytoch, mezangiálnych bunkách a v glomerulárnych endoteliálnych bunkách.

Zložené klinické výsledky

V skúšaní u pacientov, ktorí mali skúsenosti s ERT, sa uskutočnila analýza zloženého klinického výsledku, ktorý sa skladal z renálnych, srdcových a cerebrovaskulárnych udalostí alebo úmrtia, pričom frekvencia udalostí pozorovaných v skupine liečenej liekom Galafold bola 29 % v porovnaní so 44 % v skupine, ktorá dostávala ERT počas osemnástich mesiacov. Frekvencia udalostí u pacientov liečených liekom Galafold počas tridsiatich mesiacov (32 %) bola podobná ako u pacientov liečených liekom Galafold počas osemnástich mesiacov.

Výsledok udávaný pacientmi – stupnica hodnotenia gastrointestinálnych symptómov

V skúšaní u pacientov, ktorí nedostávali ERT, analýzy stupnice hodnotenia gastrointestinálnych symptómov preukázali, že liečba liekom Galafold sa spájala so štatisticky významnými ($p < 0,05$) zlepšeniami od začiatku do šiesteho mesiaca v porovnaní s placebom, pokiaľ ide o hnačku a reflux u pacientov, ktorí mali na začiatku symptómy. Počas otvorenej predĺženej fázy sa pozorovali štatisticky významné ($p < 0,05$) zlepšenia oproti začiatku, pokiaľ ide o hnačku a trávenie a pozoroval sa trend zlepšenia, pokiaľ ide o zápchu.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s liekom Galafold v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie pri liečbe Fabryho choroby (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Absolútna biologická dostupnosť (AUC) jednorazovej perorálnej 150 mg dávky migalastátiumchloridu alebo jednorazovej dvojhodinovej 150 mg intravenózneho infúzie dosahovala približne 75 %. Po jednej perorálnej 150 mg dávke roztoku migalastátiumchloridu bola maximálna plazmatická koncentrácia dosiahnutá približne za tri hodiny. Plazmatická expozícia migalastátu ($AUC_{0-\infty}$) a C_{max} vykazovali zvýšenia úmerné dávke pri perorálnych dávkach migalastátiumchloridu od 50 mg do 1 250 mg.

Migalastát podávaný s jedlom s vysokým obsahom tuku alebo 1 hodinu pred jedlom s vysokým obsahom tuku alebo ľahkým jedlom, alebo 1 hodinu po ľahkom jedle spôsobil významné zníženie priemernej celkovej expozície migalastátu ($AUC_{0-\infty}$) o 37 – 42 % a zníženie priemernej maximálnej expozície migalastátu (C_{max}) o 15 – 40 % v porovnaní s užívaním lieku nalačno. Pozri časť 4.2.

Distribúcia

U zdravých dobrovoľníkov bol distribučný objem (V_z/F) migalastátu po stúpajúcich jednotlivých perorálnych dávkach (25 – 675 mg migalastát HCl) v rozsahu od 77 do 133 l, čo naznačuje, že sa dobre distribuuje do tkanív a vo väčšej miere ako celková telesná voda (42 litrov). Väzba na plazmatické proteíny po podaní [^{14}C]-migalastátiumchloridu v rozsahu koncentrácií 1 – 100 μM bola nezistiteľná.

Biotransformácia

Na základe *in vivo* údajov je migalastát substrátom pre UGT, čo je menej významná eliminačná dráha. Migalastát nie je substrátom pre P-glykoproteín (P-gP) *in vitro* a považuje sa za nepravdepodobné, že migalastát by podliehal liekovým interakciám s enzýmami cytochrómu P450. Pri farmakokinetickom skúšaní u zdravých dobrovoľníkov (mužov) so 150 mg [^{14}C]-migalastát HCl sa zistilo, že 99 % rádioaktívne označenej dávky zistenej v plazme pozostávalo z nezmeneného migalastátu (77 %) a z troch dehydrogenovaných metabolitov konjugovaných s O-glukuronidom, M1 až M3 (13 %). Približne 9 % celkovej rádioaktivity nebolo možné určiť.

Eliminácia

Pri farmakokinetickom skúšaní u zdravých dobrovoľníkov – mužov so 150 mg [^{14}C]-migalastátiumchloridu sa zistilo, že približne 77 % rádioaktívne označenej dávky sa nachádzalo v moči, z čoho 55 % dávky sa vylúčilo ako nezmenený migalastát a 4 % ako kombinované metabolity M1, M2 a M3. Približne 5 % celkovej rádioaktivity vzorky tvorili nezistené zložky. Približne 20 % celkovej rádioaktívne označenej dávky sa vylúčilo stolicou, pričom jedinou meranou zložkou bol nezmenený migalastát.

Po stúpajúcich jednotlivých perorálnych dávkach (25 – 675 mg migalastátiumchlorid) sa nezistili žiadne trendy, pokiaľ ide o klírens CL/F). Pri dávke 150 mg bol CL/F približne 11 – 14 l/hod. Po podaní rovnakých dávok bol priemerný polčas eliminácie ($t_{1/2}$) v rozsahu približne od troch do piatich hodín.

Špeciálne populácie

Pacienti s poškodením funkcie obličiek

Liek Galafold sa neskúmal u pacientov s Fabryho chorobou, ktorí majú odhadnutú hodnotu GFR nižšiu ako 30 ml/min/1,73 m². V štúdií skúmajúcej podávanie jednej dávky lieku Galafold u jedincov bez Fabryho choroby s rôznymi stupňami renálnej nedostatočnosti sa expozícia zvýšila 4,3-násobne u jedincov so závažným poškodením funkcie obličiek (GFR < 30 ml/min/1,73 m²).

Pacienti s poruchou funkcie pečene

U jedincov s poruchou funkcie pečene sa neuskutočnili nijaké štúdie. Na základe metabolickej a exkretnej dráhy sa nepredpokladá, že znížená funkcia pečene môže ovplyvniť farmakokinetiku migalastátu.

Starší pacienti (> 65 rokov)

Klinické štúdie lieku Galafold zahŕňali malý počet pacientov vo veku 65 a starších. Vplyv veku sa hodnotil vo farmakokinetickej analýze populácií na základe plazmatického klírensu migalastátu v skúmanej populácii pacientov, ktorí nedostávali ERT. Rozdiel v klírense medzi pacientmi s Fabryho chorobou vo veku 65 rokov a starších a pacientmi mladšími ako 65 rokov bol 20 %, čo sa nepovažovalo za klinicky významné.

Pohlavie

Farmakokinetické charakteristiky migalastátu sa výrazne neodlišovali medzi ženami a mužmi u zdravých dobrovoľníkov alebo u pacientov s Fabryho chorobou.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Z neklinických údajov získaných na základe štúdií skúmajúcich jednu dávku a opakované podávanie nevyplývalo nijaké osobitné riziko pre ľudí s výnimkou prechodnej a úplne reverzibilnej neplodnosti u potkaních samcov spájanej s liečbou migalastátom. Neplodnosť súvisiaca s liečbou migalastátom bola hlásená pri klinicky významných expozíciách. Úplná reverzibilita sa pozorovala po štyroch týždňoch od vysadenia dávok. Podobné predklinické zistenia sa zaznamenali po liečbe inými iminocukrami. V štúdiu skúmajúcej embryofetálnu toxicitu u králikov sa pozorovali určité zistenia vrátane embryofetálnej smrti, zníženia priemernej hmotnosti plodu, oneskorenej osifikácie a mierne zvýšeného výskytu menších abnormalít skeletu iba v dávkach, ktoré boli toxické pre matku.

V 104-týždňovej štúdiu karcinogenity u potkanov sa pozoroval zvýšený výskyt adenómov ostrovčekových buniek pankreasu u samcov v dávkovej hladine, ktorá bola 19-násobne vyššia ako expozícia (AUC) pri klinicky účinnej dávke. To je častý spontánny nádor u potkaních samcov kŕmených *ad libitum*. Vzhľadom na neprítomnosť podobných zistení u samíc, neprítomnosť zistení v batérii testov genotoxicity alebo v štúdiu karcinogenity pri myšiach s Tg.rasH2 a neprítomnosť preneoplastických zistení na pankrease pri hlodavcoch alebo opiciach sa toto pozorovanie u potkaních samcov nepovažuje za súvisiace s liečbou a jeho význam pre ľudí nie je známy.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah kapsuly

predželatínovaný škrob (kukuričný)
magnéziumstearát

Obal kapsuly

želatína
oxid titaničitý (E171)
indigotín (E132)

Potlačová farba

šelak
čierny oxid železitý
hydroxid draselný

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné

6.3 Čas použiteľnosti

4 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek si nevyžaduje nijaké zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie. Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/PCTFE/PVC/Al blister.
Veľkosť balenia: 14 kapsúl.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/15/1082/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

26. máj 2016

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

DD. mesiac RRRR

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOLENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Portadown, Craigavon
BT63 5UA
Spojené kráľovstvo

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti

Požiadavky na predloženie periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú periodicky aktualizovanú správu o bezpečnosti tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

• Plán riadenia rizík (RMP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠÍ OBAL

1. NÁZOV LIEKU

Galafold 123 mg tvrdé kapsuly
migalastát

2. LIEČIVO

Každá kapsula obsahuje migalastátiumchlorid, čo zodpovedá 123 mg migalastátu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

14 tvrdých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Nejedzte najmenej 2 hodiny pred užitím a 2 hodiny po užití lieku, aby sa dosiahol minimálne 4-hodinový stav nalačno. Užívajte každý deň v rovnakom čase.

Kapsulu prehltnite celú. Kapsulu nekrájajte, nedrvte ani nežuvajte.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie.

Kapsulu lieku Galafold užívajte každý druhý deň a vytlačte perforovaný kruh na blistri v dňoch, keď liek Galafold neužívate.

Pokyny na otvorenie balenia

1. STLAČTE, pričom držte okraj na ľavej strane,
2. VYTIAHNITE kartu na pravej strane,
3. PRETLAČTE kapsulu cez fóliu,
4. ZATLAČTE kartu späť do držiaka.

Pre prístup k písomnej informácii pre používateľa nasnímajte kód v dolnej časti.

QR kód, ktorý treba uviesť + www.galafoldsmpc.co.uk

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/15/1082/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

galafold 123 mg tvrdé kapsuly

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Galafold 123 mg tvrdé kapsuly
migalastát

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Amicus Therapeutics UK, Ltd

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

5. INÉ

Ďalšie pokyny sa nachádzajú v písomnej informácii pre používateľa.

Pretlačte perforované kruhy v dňoch, keď liek Galafold neužívate.

Liek Galafold sa má užívať každý druhý deň.

Dátum začiatku:

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

FÓLIA BLISTRA

1. NÁZOV LIEKU

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

5. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Galafold 123 mg tvrdé kapsuly migalastát

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Galafold a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Galafold
3. Ako užívať Galafold
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Galafold
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Galafold a na čo sa používa

Liek Galafold obsahuje liečivo migalastát.

Tento liek sa používa na dlhodobú liečbu Fabryho choroby u dospelých a dospelievajúcich vo veku 16 rokov a starších, ktorí majú určité genetické mutácie (zmeny).

Fabryho choroba je zapríčinená nedostatkom enzýmu, ktorý sa nazýva alfa-galaktozidáza A (α -Gal A) alebo jeho chybnou verziou. V závislosti od druhu mutácie (zmeny) v géne, ktorý vytvára α -Gal A, enzým nepôsobí náležite alebo je úplne neprítomný. Chyba tohto enzýmu vedie k abnormálnemu ukladaniu tukovej látky známej ako globotriaoylceramid (GL-3) v obličkách, srdci a iných orgánoch, výsledkom čoho sú príznaky Fabryho choroby.

Tento liek účinkuje tak, že stabilizuje enzým, ktorý vaše telo prirodzene vytvára, takže môže lepšie pôsobiť a znižovať množstvo GL-3, ktoré sa nahromadilo vo vašich bunkách a tkanivách.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Galafold

Neužívajte Galafold

- ak ste alergický na migalastát alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Galafold, obráťte sa na svojho lekára, ak v súčasnosti dostávate enzýmovú substitučnú liečbu.

Ak dostávate aj enzýmovú substitučnú liečbu, neužívajte liek Galafold.

Počas užívania lieku Galafold bude váš lekár každých šesť mesiacov kontrolovať váš stav a to, či je liečba účinná. Ak sa váš stav zhorší, lekár môže ďalej kontrolovať liečbu alebo môže vašu liečbu liekom Galafold prerušiť.

Deti a dospievajúci

Tento liek sa neskúmal u detí a dospievajúcich mladších ako 16 rokov, a preto bezpečnosť a účinnosť v tejto vekovej skupine neboli stanovené.

Iné lieky a Galafold

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre, lebo niektoré ďalšie lieky môžu zvýšiť alebo znížiť množstvo lieku Galafold vo vašom tele.

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

Tehotenstvo

S používaním tohto lieku u tehotných žien sú veľmi obmedzené skúsenosti. Ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná, alebo ak plánujete otehotnieť, neužívajte tento liek, kým sa neporadíte s lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou. Počas užívania lieku Galafold by ste mali používať účinnú antikoncepciu.

Dojčenie

Ak dojčíte, neužívajte tento liek, kým sa neporadíte s lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou. Dosiaľ nie je známe, či tento liek prechádza do materského mlieka. Váš lekár rozhodne, či musíte prestať dojčiť alebo dočasne prestať užívať svoj liek.

Plodnosť u mužov

Dosiaľ nie je známe, či tento liek ovplyvňuje plodnosť u mužov. Účinky lieku Galafold na fertilitu u ľudí sa neskúmali.

Plodnosť u žien

Dosiaľ nie je známe, či tento liek ovplyvňuje plodnosť u žien.

Ak plánujete otehotnieť, poradte sa so svojím lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Nie je pravdepodobné, že tento liek ovplyvní vašu schopnosť viesť vozidlo alebo obsluhovať stroje.

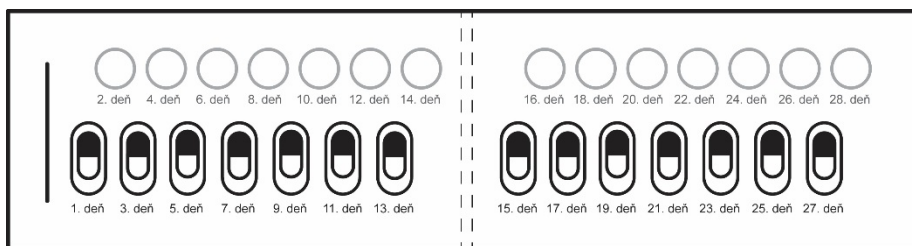
3. Ako užívať Galafold

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár, lekárnik alebo zdravotná sestra. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

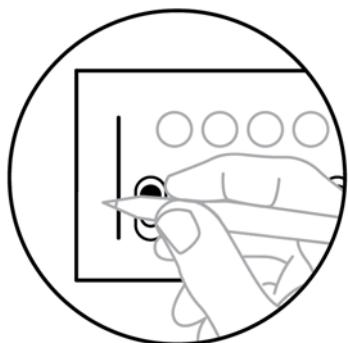
Užívajte jednu kapsulu každý druhý deň, v rovnakom čase. Neužívajte liek Galafold dva po sebe nasledujúce dni.

Nejedzte najmenej 2 hodiny pred užitím a 2 hodiny po užití lieku. Tento minimálne 4-hodinový stav nalačno v čase užívania lieku je potrebný na to, aby sa liek úplne absorboval. V tomto intervale možno piť čisté tekutiny vrátane sýtených nápojov.

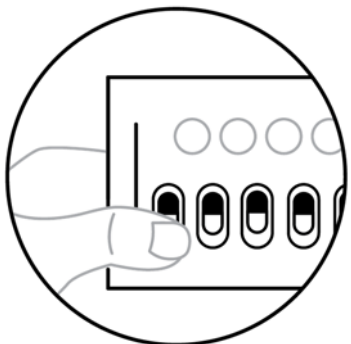
Kapsulu prehltnite celú. Kapsulu nekrájajte, nedrvtvte ani nežuvajte.



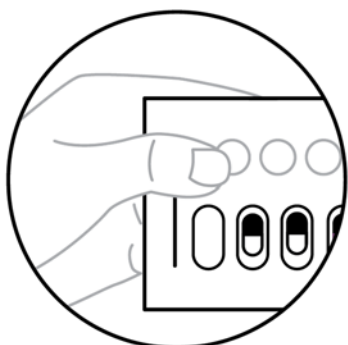
Jeden blister lieku Galafold = 14 tvrdých kapsúl = 28 dní liečby



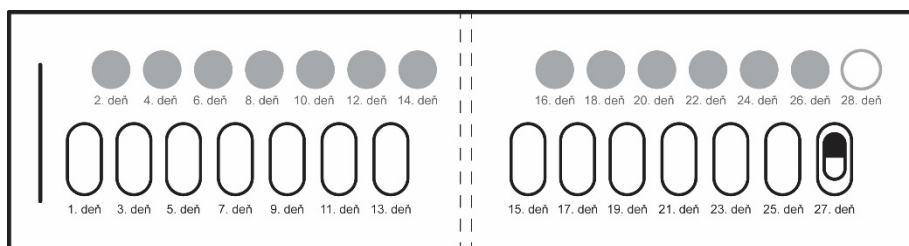
V prvý deň užívania tohto lieku z nového blistra zaznamenajte dátum na blister.



Potom pretlačte prvú kapsulu na ľavej strane označenú ako 1. deň.



Na ďalší deň pretlačte perforovaný biely kruh označený ako 2. deň. Pomôže vám to zapamätať si, ktorý deň liek neužívate. Liek Galafold by ste mali užívať len každý druhý deň.



Po 2. dni pokračujte na pravej strane blistra.

Striedajte dni užívania kapsuly s nepárnymi dňami a pretlačte perforované biele kruhy v párných dňoch až do 28. dňa (vrátane).

Ak užijete viac lieku Galafold, ako máte

Ak užijete viac kapsúl ako máte, prestaňte liek užívať a vyhľadajte lekára. Možno vás bude bolieť hlava a budete pociťovať závrat.

Ak zabudnete užiť Galafold

Ak zabudnete užiť kapsulu vo zvyčajnom čase, ale spomeniete si v ten deň neskôr, užite danú kapsulu, iba ak vynechanie je v intervale 12 hodín od normálneho času užitia dávky. Ak uplynie viac ako 12 hodín, pokračujte v užívaní lieku Galafold v najbližší plánovaný deň a čas užitia dávky v súlade s dávkovacím režimom každý druhý deň. Neužívajte dve kapsuly, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak prestanete užívať Galafold

Neprestávajte užívať tento liek bez toho, aby ste sa poradili so svojim lekárom.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnik alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

Veľmi časté: môžu postihnúť viac ako 1 z 10 osôb

- bolesť hlavy

Časté: môžu postihnúť menej ako 1 z 10 osôb

- | | | |
|---------------------------------------|--|-------------------------------------|
| • palpitácie (vnímanie búšenia srdca) | • zvýšená hladina kreatínfosfokinázy v krvných testoch | • bielkovina v moči (proteinúria) |
| • pocit točenia (vertigo) | • zvýšenie telesnej hmotnosti | • dýchavičnosť (dyspnoe) |
| • hnačka | • svalové kŕče | • krvácanie z nosa (epistaxa) |
| • pocit nevoľnosti (nauzea) | • bolesť svalov (myalgia) | • vyrážka |
| • bolesť žalúdka | • bolestivá stuhnutosť krku (tortikolis) | • pretrvávajúce svrbenie (pruritus) |
| • zápcha | • brnenie v končatinách (parestézia) | • bolesti |
| • sucho v ústach | • závraty | |
| • náhla potreba vyprázdniť sa | • znížené vnímanie dotyku alebo pocitov (hypoestézia) | |
| • zažívacie ťažkosti (dyspepsia) | • depresia | |
| • únava | | |

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo prostredníctvom národného systému hlásenia uvedeného v prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Galafold

Tento liek uchovávajú mimo dohľadu a dosahu detí.

Neužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuľke a blistri po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie. Uchovávajú v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Galafold obsahuje

- Liečivo je migalastát. Každá kapsula obsahuje migalastátumchlorid, čo zodpovedá 123 mg migalastátu
- Ďalšie zložky sú:
Obsah kapsuly: predželatínovaný kukuričný škrob a magnéziumstearát
Obal kapsuly: želatína, oxid titaničitý a indogotín
Potlačová farba: šelak, čierny oxid železitý a hydroxid draselný

Ako vyzerá Galafold a obsah balenia

Nepriehľadné modro-biele tvrdé kapsuly označené čiernym nápisom „A1001“, obsahujúce biely až svetlohnedý prášok.

Liek Galafold je k dispozícii v blistri obsahujúcom 14 kapsúl.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Portadown, Craigavon
BT63 5UA
Spojené kráľovstvo

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii (ak sa nedokážete telefonicky skontaktovať s vaším zástupcom spoločnosti Amicus, kontaktujte ho prostredníctvom tu uvedenej emailovej adresy):

België/Belgique/Belgien

Amicus Therapeutics, UK Ltd
Tél/Tel: + 0800-79245
Email: MedInfo@amicusrx.com

Lietuva

Amicus Therapeutics, UK Ltd
Tel: + 8800-33167
Email: MedInfo@amicusrx.com

България

Amicus Therapeutics, UK Ltd
Тел.: 008001113214
Email: MedInfo@amicusrx.com

Luxembourg/Luxemburg

Amicus Therapeutics, UK Ltd
Tél/Tel: 80027003
Email: MedInfo@amicusrx.com

Česká republika

Amicus Therapeutics, UK Ltd
Tel: 800142207
Email: MedInfo@amicusrx.com

Magyarország

Amicus Therapeutics, UK Ltd
Tel.: 0680021202
Email: MedInfo@amicusrx.com

Danmark

Amicus Therapeutics, UK Ltd
Tlf: 80253262
Email: MedInfo@amicusrx.com

Malta

Amicus Therapeutics, UK Ltd
Tel: 80062674
Email: MedInfo@amicusrx.com

Deutschland

Amicus Therapeutics GmbH
Tel: + 49 89 2488 798 10 a 0800 000 2038
Email: MedInfo@amicusrx.com

Nederland

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

Eesti

Amicus Therapeutics, UK Ltd
Tel: 8000111911
Email: MedInfo@amicusrx.com

Norge

Amicus Therapeutics, UK Ltd
Tlf: + 800-13837
Email: MedInfo@amicusrx.com

Ελλάδα

Amicus Therapeutics, UK Ltd
Τηλ: 00800126169
Email: MedInfo@amicusrx.com

Österreich

Amicus Therapeutics, UK Ltd
Tel: 0800005475
Email: MedInfo@amicusrx.com

España

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

Polska

Amicus Therapeutics, UK Ltd
Tel.: 008001215475
Email: MedInfo@amicusrx.com

France

Amicus Therapeutics SAS
Tél: +33 800 906 788
Email: MedInfo@amicusrx.com

Portugal

Amicus Therapeutics, UK Ltd
Tel: 800812531
Email: MedInfo@amicusrx.com

Hrvatska

Amicus Therapeutics, UK Ltd
Tel: + 0800-222452
Email: MedInfo@amicusrx.com

Ireland

Amicus Therapeutics, UK Ltd
Tel: 1800936230
Email: MedInfo@amicusrx.com

Ísland

Amicus Therapeutics, UK Ltd
Sími: 8007634
Email: MedInfo@amicusrx.com

Italia

Amicus Therapeutics S.r.l.
Tel: 800795572
Email: MedInfo@amicusrx.com

Κύπρος

Amicus Therapeutics, UK Ltd
Τηλ: 80097595
Email: MedInfo@amicusrx.com

Latvija

Amicus Therapeutics, UK Ltd
Tel: 80005391
Email: MedInfo@amicusrx.com

România

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

Slovenija

Amicus Therapeutics, UK Ltd
Tel: 080081794
Email: MedInfo@amicusrx.com

Slovenská republika

Amicus Therapeutics, UK Ltd
Tel: 0800002437
Email: MedInfo@amicusrx.com

Suomi/Finland

Amicus Therapeutics, UK Ltd
Puh/Tel: 0800917780
Email: MedInfo@amicusrx.com

Sverige

Amicus Therapeutics, UK Ltd
Tel: 020795493
Email: MedInfo@amicusrx.com

United Kingdom

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>. Nájdete tam aj odkazy na ďalšie webové stránky o zriedkavých ochoreniach a ich liečbe.