

**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  $\alpha$ -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 m<sup>2</sup> (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 m<sup>2</sup> (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		proteínúria
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  $\alpha$ -galaktozidázy A ( $\alpha$ -Gal A), ktorý je potrebný pre metabolizmus glykosfingolipidového substrátu (napr. GL-3, lyzo-Gb<sub>3</sub>). Znížená aktivita  $\alpha$ -Gal A je preto spojená s progresívnou akumuláciou substrátu v citlivých orgánoch a tkanivách, čo vedie k morbidite a mortalite sporej s Fabryho chorobou.

#### Mechanizmus účinku

Určité mutácie *GLA* môžu viesť k vytváraniu abnormálne zvinutých a nestabilných mutantných foriem  $\alpha$ -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  $\alpha$ -Gal A, ktorých genotypy sa nazývajú senzibilné mutácie. Naviazanie migalastátu stabilizuje tieto mutantné formy  $\alpha$ -Gal A

v endoplazmatickom retikule a uľahčuje ich náležitú migráciu do lyzozómov. Disociácia migalastátu v lyzozómoch obnovuje aktivitu  $\alpha$ -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](http://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.65T>G	c.T65G	V22G
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>C	c.A100C	N34H
c.100A>G	c.A100G	N34D
c.101A>C	c.A101C	N34T
c.101A>G	c.A101G	N34S
c.102T>G 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

**Tabuľka 2: Tabuľka senzibility lieku Galafold (migalastát)**

Zmena nukleotidov	Zmena nukleotidov	Zmena sekvencie proteínov
c.126G>A alepo c.126G>C alepo c.126G>T	c.G126A alepo c.G126C alepo c.G126T	M42I
c.137A>C	c.A137C	H46P
c.142G>C	c.G142C	E48Q
c.152T>A	c.T152A	M51K
c.153G>A alepo c.153G>T alepo c.153G>C	c.G153A alepo c.G153T alepo c.G153C	M51I
c.[157A>C; 158A>T]	c.A157C/A158T	N53L
c.157A>G	c.A157G	N53D
c.159C>G alepo c.159C>A	c.C159G alepo c.C159A	N53K
c.160C>T	c.C160T	L54F
c.161T>C	c.T161C	L54P
c.164A>G	c.A164G	D55G
c.164A>T	c.A164T	D55V
c.[164A>T; 170A>T]	c.A164T/A170T	D55V/Q57L
c.167G>A	c.G167A	C56Y
c.167G>T	c.G167T	C56F
c.170A>G	c.A170G	Q57R
c.170A>T	c.A170T	Q57L
c.175G>A	c.G175A	E59K
c.178C>A	c.C178A	P60T
c.178C>T	c.C178T	P60S
c.179C>T	c.C179T	P60L
c.184_185insTAG	c.184_185insTAG	S62delinsLA
c.196G>A	c.G196A	E66K
c.197A>G	c.A197G	E66G
c.207C>A alepo c.207C>G	c.C207A alepo c.C207G	F69L
c.214A>G	c.A214G	M72V
c.216G>A alepo c.216G>T alepo c.216G>C	c.G216A alepo c.G216T alepo c.G216C	M72I
c.218C>T	c.C218T	A73V
c.227T>C	c.T227C	M76T
c.239G>A	c.G239A	G80D
c.239G>T	c.G239T	G80V
c.247G>A	c.G247A	D83N
c.253G>A	c.G253A	G85S
c.[253G>A; 254G>A]	c.G253A/G254A	G85N
c.[253G>A; 254G>T; 255T>G]	c.G253A/G254T/T255G	G85M
c.254G>A	c.G254A	G85D
c.261G>C alepo c.261G>T	c.G261C alepo c.G261T	E87D
c.265C>T	c.C265T	L89F
c.272T>C	c.T272C	I91T
c.286A>G	c.A286G	M96V
c.288G>A alepo c.288G>T alepo c.288G>C	c.G288A alepo c.G288T alepo 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

**Tabuľka 2: Tabuľka senzibility lieku Galafold (migalastát)**

Zmena nukleotidov	Zmena nukleotidov	Zmena sekvencie proteínov
c.316C>T	c.C316T	L106F
c.320A>G	c.A320G	Q107R
c.322G>A	c.G322A	A108T
c.326A>G	c.A326G	D109G
c.334C>G	c.C334G	R112G
c.335G>A	c.G335A	R112H
c.335G>T	c.G335T	R112L
c.337T>A	c.T337A	F113I
c.337T>C alepo c.339T>A alepo c.339T>G	c.T337C alepo c.T339A alepo 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 alepo c.408T>G	c.T408A alepo c.T408G	D136E
c.416A>G	c.A416G	N139S
c.419A>C	c.A419C	K140T
c.427G>A	c.G427A	A143T
c.431G>A	c.G431A	G144D
c.431G>T	c.G431T	G144V
c.434T>C	c.T434C	F145S
c.436C>T	c.C436T	P146S
c.437C>G	c.C437G	P146R
c.454T>C	c.T454C	Y152H
c.454T>G	c.T454G	Y152D
c.455A>G	c.A455G	Y152C
c.465T>A alepo c.465T>G	c.T465A alepo c.T465G	D155E
c.466G>A	c.G466A	A156T
c.466G>T	c.G466T	A156S
c.467C>T	c.C467T	A156V
c.471G>C alepo c.471G>T	c.G471C alepo c.G471T	Q157H
c.484T>G	c.T484G	W162G
c.493G>C	c.G493C	D165H
c.494A>G	c.A494G	D165G
c.496_497delinsTC	c.496_497delinsTC	L166S
c.496C>G	c.C496G	L166V
c.[496C>G; 497T>G]	c.C496G/T497G	L166G
c.499C>G	c.C499G	L167V
c.506T>C	c.T506C	F169S
c.511G>A	c.G511A	G171S
c.520T>C	c.T520C	C174R
c.520T>G	c.T520G	C174G
c.525C>G alepo c.525C>A	c.C525G alepo c.C525A	D175E
c.539T>G	c.T539G	L180W
c.540G>C alepo c.540G>T	c.G540C alepo c.G540T	L180F



**Tabuľka 2: Tabuľka senzibility lieku Galafold (migalastát)**

Zmena nukleotidov	Zmena nukleotidov	Zmena sekvencie proteínov
c.548G>A	c.G548A	G183D
c.548G>C	c.G548C	G183A
c.550T>A	c.T550A	Y184N
c.551A>G	c.A551G	Y184C
c.553A>G	c.A553G	K185E
c.559_564dup	c.559_564dup	p.M187_S188dup
c.559A>G	c.A559G	M187V
c.560T>C	c.T560C	M187T
c.561G>T alepo c.561G>A alepo c.561G>C	c.G561T alepo c.G561A alepo c.G561C	M187I
c.567G>C alepo c.567G>T	c.G567C alepo c.G567T	L189F
c.572T>A	c.T572A	L191Q
c.581C>T	c.C581T	T194I
c.584G>T	c.G584T	G195V
c.586A>G	c.A586G	R196G
c.593T>C	c.T593C	I198T
c.595G>A	c.G595A	V199M
c.596T>C	c.T596C	V199A
c.596T>G	c.T596G	V199G
c.599A>G	c.A599G	Y200C
c.602C>A	c.C602A	S201Y
c.602C>T	c.C602T	S201F
c.608A>T	c.A608T	E203V
c.609G>C alepo c.609G>T	c.G609C alepo c.G609T	E203D
c.611G>T	c.G611T	W204L
c.613C>A	c.C613A	P205T
c.613C>T	c.C613T	P205S
c.614C>T	c.C614T	P205L
c.619T>C	c.T619C	Y207H
c.620A>C	c.A620C	Y207S
c.623T>G	c.T623G	M208R
c.628C>T	c.C628T	P210S
c.629C>T	c.C629T	P210L
c.638A>G	c.A638G	K213R
c.638A>T	c.A638T	K213M
c.640C>T	c.C640T	P214S
c.641C>T	c.C641T	P214L
c.643A>G	c.A643G	N215D
c.644A>G	c.A644G	N215S
c.[644A>G; 937G>T]	c.A644G/G937T	N215S/D313Y
c.644A>T	c.A644T	N215I
c.646T>G	c.T646G	Y216D
c.647A>G	c.A647G	Y216C
c.655A>C	c.A655C	I219L
c.656T>A	c.T656A	I219N
c.656T>C	c.T656C	I219T
c.659G>A	c.G659A	R220Q
c.659G>C	c.G659C	R220P
c.662A>C	c.A662C	Q221P
c.671A>C	c.A671C	N224T

**Tabuľka 2: Tabuľka senzibility lieku Galafold (migalastát)**

Zmena nukleotidov	Zmena nukleotidov	Zmena sekvencie proteínov
c.671A>G	c.A671G	N224S
c.673C>G	c.C673G	H225D
c.682A>G	c.A682G	N228D
c.683A>G	c.A683G	N228S
c.687T>A alebo c.687T>G	c.T687A alebo c.T687G	F229L
c.695T>C	c.T695C	I232T
c.712A>G	c.A712G	S238G
c.713G>A	c.G713A	S238N
c.716T>C	c.T716C	I239T
c.717A>G	c.A717G	I239M
c.720G>C 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
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 alebo c.761-763del	c.760_762delGTT alebo c.761_763del	p.V254del
c.769G>C	c.G769C	A257P
c.770C>G	c.C770G	A257G
c.770C>T	c.C770T	A257V
c.772G>C alebo c.772G>A	c.G772C alebo c.G772A	G258R
c.773G>T	c.G773T	G258V
c.776C>A	c.C776A	P259Q
c.776C>G	c.C776G	P259R
c.776C>T	c.C776T	P259L
c.779G>A	c.G779A	G260E
c.779G>C	c.G779C	G260A
c.781G>A	c.G781A	G261S
c.781G>C	c.G781C	G261R
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

**Tabuľka 2: Tabuľka senzibility lieku Galafold (migalastát)**

Zmena nukleotidov	Zmena nukleotidov	Zmena sekvencie proteínov
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
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>A	c.G902A	R301Q
c.902G>C	c.G902C	R301P
c.902G>T	c.G902T	R301L
c.907A>T	c.A907T	I303F
c.908T>A	c.T908A	I303N
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

**Tabuľka 2: Tabuľka senzibility lieku Galafold (migalastát)**

Zmena nukleotidov	Zmena nukleotidov	Zmena sekvencie proteínov
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.958A>C	c.A958C	N320H
c.959A>T	c.A959T	N320I
c.962A>G	c.A962G	Q321R
c.962A>T	c.A962T	Q321L
c.963G>C 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.967C>A	c.C967A	P323T
c.968C>G	c.C968G	P323R
c.973G>A	c.G973A	G325S
c.973G>C	c.G973C	G325R
c.978G>C 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>C	c.A989C	Q330P
c.989A>G	c.A989G	Q330R
c.1001G>A	c.G1001A	G334E
c.1010T>C	c.T1010C	F337S
c.1012G>A	c.G1012A	E338K
c.1013A>T	c.A1013T	E338V
c.1016T>A	c.T1016A	V339E
c.1016T>C	c.T1016C	V339A
c.1027C>A	c.C1027A	P343T
c.1028C>T	c.C1028T	P343L
c.1033T>C	c.T1033C	S345P
c.1046G>C	c.G1046C	W349S
c.1055C>G	c.C1055G	A352G
c.1055C>T	c.C1055T	A352V
c.1061T>A	c.T1061A	I354K
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

**Tabuľka 2: Tabuľka senzibility lieku Galafold (migalastát)**

Zmena nukleotidov	Zmena nukleotidov	Zmena sekvencie proteínov
c.1078G>A	c.G1078A	G360S
c.1078G>T	c.G1078T	G360C
c.1079G>A	c.G1079A	G360D
c.1082G>A	c.G1082A	G361E
c.1082G>C	c.G1082C	G361A
c.1084C>A	c.C1084A	P362T
c.1085C>T	c.C1085T	P362L
c.1087C>T	c.C1087T	R363C
c.1088G>A	c.G1088A	R363H
c.1102G>A	c.G1102A	A368T
c.1117G>A	c.G1117A	G373S
c.1124G>A	c.G1124A	G375E
c.1139C>T	c.C1139T	P380L
c.1153A>G	c.A1153G	T385A
c.1168G>A	c.G1168A	V390M
c.1171A>G	c.A1171G	K391E
c.1172A>C	c.A1172C	K391T
c.1184G>A	c.G1184A	G395E
c.1184G>C	c.G1184C	G395A
c.1192G>A	c.G1192A	E398K
c.1202_1203insGACTTC	c.1202_1203insGACTTC	p.T400_S401dup
c.1208T>C	c.T1208C	L403S
c.1222A>T	c.A1222T	N408Y
c.1225C>A	c.C1225A	P409T
c.1225C>G	c.C1225G	P409A
c.1225C>T	c.C1225T	P409S
c.1228A>G	c.A1228G	T410A
c.1229C>T	c.C1229T	T410I
c.1232G>A	c.G1232A	G411D
c.1234A>C	c.A1234C	T412P
c.1235C>A	c.C1235A	T412N
c.1253A>G	c.A1253G	E418G
c.1261A>G	c.A1261G	M421V

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>A	c.T2A	M1K
c.2T>C	c.T2C	M1T

**Tabuľka 3: Mutácie nesenzibilné voči lieku Galafold (migalastát)**

Zmena nukleotidov	Zmena nukleotidov	Zmena sekvencie proteínov
c.2T>G	c.T2G	M1R
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>A	c.G127A	G43S
c.127G>C	c.G127C	G43R
c.128G>A	c.G128A	G43D
c.128G>T	c.G128T	G43V
c.131G>A 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.136C>T	c.C136T	H46Y
c.137A>G	c.A137G	H46R
c.137A>T	c.A137T	H46L
c.[138C>G; 153G>T; 167G>T]	c.C138G/G153T/G167T	H46Q/M51I/C56F
c.139T>C 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>A	c.C145A	R49S
c.145C>G	c.C145G	R49G
c.145C>T	c.C145T	R49C
c.146G>C	c.G146C	R49P
c.146G>T	c.G146T	R49L

**Tabuľka 3: Mutácie nesenzibilné voči lieku Galafold (migalastát)**

Zmena nukleotidov	Zmena nukleotidov	Zmena sekvencie proteínov
c.148T>C alepo c.150C>G alepo c.150C>A	c.T148C alepo c.C150G alepo c.C150A	F50L
c.149T>G	c.T149G	F50C
c.154T>A alepo c.155G>C	c.T154A alepo c.G155C	C52S
c.154T>C	c.T154C	C52R
c.154T>G	c.T154G	C52G
c.155G>A	c.G155A	C52Y
c.155G>T	c.G155T	C52F
c.156C>A	c.C156A	C52X
c.156C>G	c.C156G	C52W
c.166T>A alepo c.167G>C	c.T166A alepo c.G167C	C56S
c.166T>G	c.T166G	C56G
c.168C>A	c.C168A	C56X
c.187T>A alepo c.188G>C	c.T187A alepo c.G188C	C63S
c.187T>C	c.T187C	C63R
c.188G>A	c.G188A	C63Y
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; 334C>T]	c.G196C/C334T	E66Q/R112C
c.[196G>C; 1061T>A]	c.G196C/T1061A	E66Q/I354K
c.202C>T	c.C202T	L68F
c.206T>C	c.T206C	F69S
c.208A>G	c.A208G	M70V
c.215T>G	c.T215G	M72R
c.218C>A	c.C218A	A73E
c.227T>G	c.T227G	M76R
c.228G>C alepo c.228G>A alepo c.228G>T	c.G228C alepo c.G228A alepo c.G228T	M76I
c.233C>G alepo c.233C>A	c.C233G alepo c.C233A	S78X
c.235G>T	c.G235T	E79X
c.241T>C alepo c.241T>A	c.T241C alepo c.T241A	W81R
c.242G>A alepo c.243G>A	c.G242A alepo c.G243A	W81X
c.242G>C	c.G242C	W81S
c.243G>T alepo c.243G>C	c.G243T alepo c.G243C	W81C
c.244A>T	c.A244T	K82X
c.254G>T	c.G254T	G85V
c.256T>C	c.T256C	Y86H
c.256T>G	c.T256G	Y86D
c.257A>G	c.A257G	Y86C
c.258T>G alepo c.258T>A	c.T258G alepo 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

**Tabuľka 3: Mutácie nesenzibilné voči lieku Galafold (migalastát)**

Zmena nukleotidov	Zmena nukleotidov	Zmena sekvencie proteínov
c.274G>A	c.G274A	D92N
c.274G>C	c.G274C	D92H
c.274G>T	c.G274T	D92Y
c.275A>G	c.A275G	D92G
c.275A>T	c.A275T	D92V
c.277G>A	c.G277A	D93N
c.277G>T	c.G277T	D93Y
c.278A>G	c.A278G	D93G
c.278A>T	c.A278T	D93V
c.279C>G alebo c.279C>A	c.C279G alebo c.C279A	D93E
c.280T>A alebo c.281G>C	c.T280A alebo c.G281C	C94S
c.[280T>A; 281G>C]	c.T280A/G281C	C94T
c.280T>G	c.T280G	C94G
c.281G>A	c.G281A	C94Y
c.281G>T	c.G281T	C94F
c.283T>G	c.T283G	W95G
c.284G>A alebo c.285G>A	c.G284A alebo c.G285A	W95X
c.284G>C	c.G284C	W95S
c.284G>T	c.G284T	W95L
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>A	c.C334A	R112S
c.334C>T	c.C334T	R112C
c.338T>C	c.T338C	F113S
c.347G>T	c.G347T	G116V
c.350T>G	c.T350G	I117S
c.355C>T	c.C355T	Q119X
c.358C>G	c.C358G	L120V
c.[358C>T; 359T>C]	c.C358T/T359C	L120S
c.359T>C	c.T359C	L120P
c.[359T>C; 361G>A]	c.T359C/G361A	L120P/A121T
c.361G>C	c.G361C	A121P
c.369T>G alebo c.369T>A	c.T369G alebo c.T369A	Y123X
c.371T>A	c.T371A	V124D
c.374A>C	c.A374C	H125P
c.[374A>T; 383G>A]	c.A374T/G383A	H125L/G128E
c.379A>T	c.A379T	K127X
c.386T>C	c.T386C	L129P
c.388A>G	c.A388G	K130E
c.389A>G	c.A389G	K130R
c.392T>A	c.T392A	L131Q



**Tabuľka 3: Mutácie nesenzibilné voči lieku Galafold (migalastát)**

Zmena nukleotidov	Zmena nukleotidov	Zmena sekvencie proteínov
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.442A>C alebo c.444T>A alebo c.444T>G	c.A442C alebo c.T444A alebo c.T444G	S148R
c.443G>A	c.G443A	S148N
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
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.497T>C	c.T497C	L166P
c.500T>A	c.T500A	L167Q
c.500T>C	c.T500C	L167P
c.502A>C	c.A502C	K168Q
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

**Tabuľka 3: Mutácie nesenzibilné voči lieku Galafold (migalastát)**

Zmena nukleotidov	Zmena nukleotidov	Zmena sekvencie proteínov
c.511G>T	c.G511T	G171C
c.512G>A	c.G512A	G171D
c.514T>A alebo c.515G>C	c.T514A alebo c.G515C	C172S
c.514T>C	c.T514C	C172R
c.514T>G	c.T514G	C172G
c.515G>A	c.G515A	C172Y
c.515G>T	c.G515T	C172F
c.516T>G	c.T516G	C172W
c.519C>A 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.550T>G	c.T550G	Y184D
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.[604T>C; 644A>G]	c.T604C/A644G	p.C202R/N215S
c.605G>A	c.G605A	C202Y
c.606T>G	c.T606G	C202W
c.607G>A	c.G607A	E203K
c.610T>C 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
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>A alebo c.668G>C	c.T667A alebo c.G668C	C223S
c.667T>C	c.T667C	C223R
c.667T>G	c.T667G	C223G
c.668G>A	c.G668A	C223Y
c.670A>G	c.A670G	N224D
c.674A>G	c.A674G	H225R

**Tabuľka 3: Mutácie nesenzibilné voči lieku Galafold (migalastát)**

Zmena nukleotidov	Zmena nukleotidov	Zmena sekvencie proteínov
c.676T>C alepo c.676T>A	c.T676C alepo c.T676A	W226R
c.677G>A alepo c.678G>A	c.G677A alepo c.G678A	W226X
c.678G>T alepo c.678G>C	c.G678T alepo c.G678C	W226C
c.679C>T	c.C679T	R227X
c.680G>A	c.G680A	R227Q
c.680G>C	c.G680C	R227P
c.688G>A	c.G688A	A230T
c.691G>A	c.G691A	D231N
c.692A>C	c.A692C	D231A
c.692A>G	c.A692G	D231G
c.692A>T	c.A692T	D231V
c.695T>G	c.T695G	I232S
c.700G>T	c.G700T	D234Y
c.701A>T	c.A701T	D234V
c.702T>G alepo c.702T>A	c.T702G alepo c.T702A	D234E
c.704C>A	c.C704A	S235Y
c.704C>G	c.C704G	S235C
c.704C>T	c.C704T	S235F
c.706T>C alepo c.706T>A	c.T706C alepo c.T706A	W236R
c.706T>G	c.T706G	W236G
c.707G>A alepo c.708G>A	c.G707A alepo c.G708A	W236X
c.707G>T	c.G707T	W236L
c.708G>C alepo c.708G>T	c.G708C alepo c.G708T	W236C
c.712A>C alepo c.714T>A alepo c.714T>G	c.A712C alepo c.T714A alepo c.T714G	S238R
c.718A>T	c.A718T	K240X
c.734G>A alepo c.735G>A	c.G734A alepo 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 alepo c.778G>A	c.G778C alepo c.G778A	G260R
c.782G>A	c.G782A	G261D
c.782G>T	c.G782T	G261V
c.784T>A alepo c.784T>C	c.T784A alepo c.T784C	W262R
c.785G>A alepo c.786G>A	c.G785A alepo c.G786A	W262X
c.785G>T	c.G785T	W262L
c.786G>C alepo c.786G>T	c.G786C alepo c.G786T	W262C
c.789T>A alepo c.789T>G	c.T789A alepo c.T789G	N263K
c.[790G>T; 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>A	c.G796A	D266N
c.796G>C	c.G796C	D266H
c.796G>T	c.G796T	D266Y
c.797A>C	c.A797C	D266A

**Tabuľka 3: Mutácie nesenzibilné voči lieku Galafold (migalastát)**

Zmena nukleotidov	Zmena nukleotidov	Zmena sekvencie proteínov
c.797A>G	c.A797G	D266G
c.797A>T	c.A797T	D266V
c.798T>A alepo c.798T>G	c.T798A alepo c.T798G	D266E
c.800T>G	c.T800G	M267R
c.801G>A (domnelé miesto zostrihu)	c.G801A (domnelé miesto zostrihu)	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.815A>T	c.A815T	N272I
c.816C>A alepo c.816C>G	c.C816A alepo c.C816G	N272K
c.817T>C alepo c.819T>A alepo c.819T>G	c.T817C alepo c.T819A alepo 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 alepo c.831G>A	c.G830A alepo c.G831A	W277X
c.834T>G alepo c.834T>A	c.T834G alepo c.T834A	N278K
c.835C>A	c.C835A	Q279K
c.835C>T	c.C835T	Q279X
c.836A>G	c.A836G	Q279R
c.[836A>T; 902G>A]	c.A836T/902G>A	Q279L/R301Q
c.837G>C alepo c.837G>T	c.G837C alepo 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 alepo c.859T>A	c.T859C alepo c.T859A	W287R
c.859T>G	c.T859G	W287G
c.860G>A alepo c.861G>A	c.G860A alepo c.G861A	W287X
c.861G>C alepo c.861G>T	c.G861C alepo c.G861T	W287C
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

**Tabuľka 3: Mutácie nesenzibilné voči lieku Galafold (migalastát)**

Zmena nukleotidov	Zmena nukleotidov	Zmena sekvencie proteínov
c.878C>A	c.C878A	P293H
c.878C>T	c.C878T	P293L
c.881T>G alepo c.881T>A	c.T881G alepo c.T881A	L294X
c.890C>G	c.C890G	S297C
c.890C>T	c.C890T	S297F
c.892A>C	c.A892C	N298H
c.894T>G alepo c.894T>A	c.T894G alepo 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 alepo c.960T>A	c.T960G alepo c.T960A	N320K
c.961C>G	c.C961G	Q321E
c.961C>T	c.C961T	Q321X
c.963_964GG>CA	c.G963C/G964A	Q321H/D322N
c.974G>A	c.G974A	G325D
c.979C>A	c.C979A	Q327K
c.980A>G	c.A980G	Q327R
c.982G>A alepo c.982G>C	c.G982A alepo 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 alepo c.1018T>A	c.T1018C alepo c.T1018A	W340R
c.1019G>A alepo c.1020G>A	c.G1019A alepo c.G1020A	W340X
c.1019G>C	c.G1019C	W340S
c.1021G>A	c.G1021A	E341K
c.1021G>T	c.G1021T	E341X
c.1022A>G	c.A1022G	E341G
c.1023A >C alepo c.1023A>T	c.A1023C alepo 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

**Tabuľka 3: Mutácie nesenzibilné voči lieku Galafold (migalastát)**

Zmena nukleotidov	Zmena nukleotidov	Zmena sekvencie proteínov
c.1031T>C	c.T1031C	L344P
c.1034C>G alepo c.1034C>A	c.C1034G alepo c.C1034A	S345X
c.1042G>C	c.G1042C	A348P
c.1045T>C alepo c.1045T>A	c.T1045C alepo c.T1045A	W349R
c.1046G>A alepo c.1047G>A	c.G1046A alepo 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 alepo c.1065C>G	c.C1065A alepo c.C1065G	N355K
c.[1067G>A; 1078G>C]	c.G1067A/G1078C	R356Q/G360R
c.1069C>T	c.C1069T	Q357X
c.1072G>A	c.G1072A	E358K
c.1081G>A alepo c.1081G>C	c.G1081A alepo c.G1081C	G361R
c.1081G>T	c.G1081T	G361X
c.1088G>C	c.G1088C	R363P
c.1095T>A alepo c.1095T>G	c.T1095A alepo c.T1095G	Y365X
c.1115T>A	c.T1115A	L372Q
c.1115T>C	c.T1115C	L372P
c.1115T>G	c.T1115G	L372R
c.1117G>C	c.G1117C	G373R
c.1118G>A	c.G1118A	G373D
c.1124G>T	c.G1124T	G375V
c.1130C>A	c.C1130A	A377D
c.1132T>C	c.T1132C	C378R
c.1133G>A	c.G1133A	C378Y
c.1133G>C	c.G1133C	C378S
c.1133G>T	c.G1133T	C378F
c.1144T>C	c.T1144C	C382R
c.1145G>A	c.G1145A	C382Y
c.1146C>G	c.C1146G	C382W
c.1147T>C alepo c.1149C>G alepo c.1149C>A	c.T1147C alepo c.C1149G alepo c.C1149A	F383L
c.1151T>A	c.T1151A	I384N
c.1153A>C	c.A1153C	T385P
c.1156C>T	c.C1156T	Q386X
c.1157A>C	c.A1157C	Q386P
c.1160T>C	c.T1160C	L387P
c.1163T>C	c.T1163C	L388P
c.1165C>G	c.C1165G	P389A
c.1166C>G	c.C1166G	P389R
c.1166C>T	c.C1166T	P389L
c.1187T>A	c.T1187A	F396Y
c.1192G>T	c.G1192T	E398X
c.1193A>C	c.A1193C	E398A
c.1196G>A alepo c.1197G>A	c.G1196A alepo c.G1197A	W399X
c.1196G>C	c.G1196C	W399S
c.1202C>G alepo c.1202C>A	c.C1202G alepo c.C1202A	S401X
c.1215T>A	c.T1215A	S405R
c.1217A>G	c.A1217G	H406R

**Tabuľka 3: Mutácie nesenzibilné voči lieku Galafold (migalastát)**

Zmena nukleotidov	Zmena nukleotidov	Zmena sekvencie proteínov
c.1219A>G	c.A1219G	I407V
c.1220T>A	c.T1220A	I407K
c.1220T>G	c.T1220G	I407R
c.1228A>C	c.A1228C	T410P
c.1229C>A	c.C1229A	T410K
c.1241T>C	c.T1241C	L414S
c.1243C>T	c.C1243T	L415F
c.1244T>C	c.T1244C	L415P
c.1246C>T	c.C1246T	Q416X
c.1247_1248CT>AA	c.C1247A/T1248A	L417K
c.1247A>C	c.A1247C	Q416P
c.1250T>C	c.T1250C	L417P
c.1250T>G	c.T1250G	L417R
c.1288T>C	c.T1288C	X430Q
c.18delA	c.18delA	p.P6fs*114
c.26delA	c.26delA	p.H9Lfs*111
c.32delG	c.32delG	p.G11Afs*109
c.33delC	c.33delC	p.G11fs*109
c.34_42del	c.34_42del	p.C12_L14del
c.34_57del	c.34_57del	p.C12_L19del
c.35_47del	c.35_47del	p.C12Ffs*104
c.42_48delTGCGCTT	c.42_48delTGCGCTT	p.L14Sfs*12
c.58_72del	c.58_72del	p.A20_W24del
c.58_83del	c.58_83del	p.A20_G28delfs*2
c.85dupG	c.85dupG	p.A29Gfs*1
c.89delG	c.89delG	p.R30Kfs*89
c.123_126dupCATG	c.123_126dupCATG	p.G43Hfs*13
c.123delC	c.123delC	p.T41fs*79
c.124_125del	c.124_125del	p.M42Gfs*12
c.125_137del	c.125_137del	p.M42Tfs*74
c.134_138delTGCACinsGCTCG	c.134_138delTGCACinsGCTCG	L45R/H46S
c.147_148insCCC	c.147_148insCCC	p.49insP
c.147_148insCGC	c.147_148insCGC	p.R49ins
c.154delT	c.154delT	p.C52Afs*68
c.157_160delAACC	c.157_160delAACC	p.C52fs*67
c.162delT	c.162delT	p.L54fs*66
c.172delG	c.172delG	p.E58Kfs*61
c.181_182dupA	c.181_182dupA	p.D61Efs*5
c.184delT	c.184delT	p.S62Pfs*58
c.186delC	c.186delC	p.S62fs*58
c.210insT	c.210insT	p.E71X
c.214delA	c.214delA	p.M72Wfs*47
c.256delT	c.256delT	p.Y88Mfs*42
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

**Tabuľka 3: Mutácie nesenzibilné voči lieku Galafold (migalastát)**

Zmena nukleotidov	Zmena nukleotidov	Zmena sekvencie proteínov
c.305delC	c.305delC	p.S102X
c.317_327del	c.317_327del	p.S102fs*16
c.323_324insCAGA	c.323_324insCAGA	p.D109Rfs*14
c.336del18	c.336del18	p.I13del6aa
c.354_368del	c.354_368del	p.Q119_Y123del
c.354_368del15	c.354_368del15	Q119_Y123del5
c.358del6	c.358del6	p.I20del2aa/L120H
c.363delT	c.363delT	p.A121fs*8
c.402delT	c.402delT	p.Y134X
c.409delG	c.409delG	p.V137Lfs*27
c.413dupG	c.413dupG	p.G138fs*2
c.421delA	c.421delA	p.T141Pfs*23
c.426dupC	c.426dupC	p.A143Rfs*13
c.428dupC	c.428dupC	p.G144Qfs*12
c.452delA	c.452delA	p.Y151Sfs*13
c.457_459del	c.457_459del	p.I53delD
c.477delT	c.477delT	p.F159Lfs*5
c.486_498del	c.486_498del	p.W162Cfs*1
c.512delG	c.512delG	p.G171Vfs*19
c.516insGAC	c.516insGAC	p.I52insD
c.520delT	c.520delT	p.C174Vfs*17
c.560delT	c.560delT	p.M187Sfs*3
c.568delG	c.568delG	p.A190Pfs*1
c.590delG	c.590delG	p.S197Tfs*42
c.606delT	c.606delT	p.C202Wfs*37
c.613_621del	c.613_621del	p.I205_207del
c.614delC	c.614delC	p.P205Lfs*34
c.618_619del	c.618_619del	p.L206fs*24
c.621dupT	c.621dupT	p.M208Yfs*24
c.646delT	c.646delT	p.Y216Ifs*23
c.646dupT	c.646dupT	p.Y216Lfs*15
c.650_663dup14	c.650_663dup14	p.Q221fs*23
c.672_673ins37	c.672_673ins37	p.H225Tfs*18
c.674_732del	c.674_732del	p.H225Lfs*5
c.678delG	c.678delG	p.A230Lfs*9
c.700_702del	c.700_702del	p.D234del
c.715_717del	c.715_717del	p.delI239
c.716dupT	c.716dupT	p.I239fs*10
c.718_719del	c.718_719del	p.K240Efs*8
c.719delA	c.719delA	p.K240Rfs*29
c.719dupA	c.719dupA	p.K240fs*9
c.722delG	c.722delG	p.S241Ifs*27
c.723dupT	c.723dupT	p.I242Yfs*8
c.732delC	c.732delC	p.D244fs*24
c.736_739delinsCAA	c.736_739delinsCAA	p.T246Qfs*21
c.741ins9	c.741ins9	p.I247ins3
c.744_745del	c.744_745del	p.F248Lfs*6
c.744delT	c.744delT	p.F248Lfs*20
c.746_747del	c.746_747del	p.N249Tfs*5
c.756delA	c.756delA	p.I253Vfs*14



**Tabuľka 3: Mutácie nesenzibilné voči lieku Galafold (migalastát)**

Zmena nukleotidov	Zmena nukleotidov	Zmena sekvencie proteínov
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
c.807delG	c.807delG	p.V269fs*12
c.833_845del	c.833_845del	p.W277fs*34
c.833delA	c.833delA	p.N278Ifs*3
c.833dupA	c.833dupA	p.N278Kfs*20
c.838_849del	c.838_849del	p.Q280_283del
c.841_844delGTAA	c.841_844delGTAA	p.Q280fs*34
c.842_844del	c.842_844del	p.V281A delT282
c.848_851delAGAT	c.848_851delAGAT	Q283Rfs*33
c.858_863delinsTTGG	c.858_863delinsTTGG	p.W287fs*9
c.863delC	c.863delC	p.A288Vfs*29
c.881delT	c.881delT	p.L294Yfs*22
c.891dupT	c.891dupT	p.N298X
c.892_893insT	c.892_893insT	p.N298Ifs*1
c.893_894insG	c.893_894insG	p.N298Kfs*1
c.902dupG	c.902dupG	p.R301fs*13
c.909_918del	c.909_918del	p.I303Mfx*10
c.914delC	c.914delC	p.P305Lfs*11
c.931delC	c.931delC	p.L311Ffs*5
c.931dupC	c.931dupC	p.L311Pfs*4
c.941_961del	c.941_961del	p.D315_Q321del
c.946_954dup	c.946_954dup	p.V316_A318dup
c.946_966del	c.946_966del	p.V316_D322del
c.946delG	c.946delG	p.V316X
c.950_954dupTTGCC	c.950_954dupTTGCC	p.A318fs*31
c.972delG	c.972delG	p.G325Afs*21
c.974dupG	c.974dupG	p.G325fs*7
c.986delA	c.986delA	p.Y329Sfs*18
c.988delC	c.988delC	p.Q330Sfs*17
c.994delA	c.994delA	p.R332Dfs*15
c.994dupA	c.994dupA	p.R332Kfs*5
c.996_999del	c.996_999del	p.R332fs*14
c.997dupC	c.997dupC	p.Q333Pfs*5
c.1011_1029del	c.1011_1029del	p.F337fs*4
c.1017_1020delins24	c.1017_1020delins24	p.V339fs*7
c.1017_1027del	c.1017_1027del	p.V339fs*5
c.1021delG	c.1021delG	p.E341Nfs*6
c.1025delG	c.1025delG	p.R342Hfs*5
c.1028delC	c.1028delC	p.343Lfs*3
c.1029_1030delITC	c.1029_1030delITC	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

**Tabuľka 3: Mutácie nesenzibilné voči lieku Galafold (migalastát)**

Zmena nukleotidov	Zmena nukleotidov	Zmena sekvencie proteínov
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_1056delICT	c.1055_1056delICT	p.A352Dfs*20
c.1055_1057dup	c.1055_1057dup	p.353insT
c.1057_1058del	c.1057_1058del	p.M353Dfs*20
c.1072_1074del	c.1072_1074del	p.358delE
c.1074_1075del	c.1074_1075del	p.E358Dfs*15
c.1077delT	c.1077delT	p.I359Mfs*31
c.1081_1100del	c.1081_1100del	p.G360fs*7
c.1086_1098del	c.1086_1098del	p.P362fs*24
c.1088delG	c.1088delG	p.R363Pfs*27
c.1091_1092del	c.1091_1092del	p.S364Lfs*9
c.1093dupT	c.1093dupT	p.Y365Lfs*9
c.1095delT	c.1095delT	p.Y365X
c.1096_1100del	c.1096_1100del	p.Y365fs*7
c.1102delG	c.1102delG	p.A368Qfs*21
c.1102delGinsTTATAC	c.1102delGinsTTATAC	p.A368delinsFYfs*23
c.1114_1115insTCCC	c.1114_1115insTCCC	p.G373Pfs*1
c.1122_1125del	c.1122_1125del	p.K374fs*15
c.1123_1175del	c.1123_1175del	p.G375_R392del
c.1124_1129del	c.1124_1129del	G375_V376del
c.1129_1140dup	c.1129_1140dup	A377_P380dup
c.1139delC	c.1139delC	p.380Lfs*10
c.1145_1149del	c.1145_1149del	p.C382Yfs*14
c.1146_1148del	c.1146_1148del	p.383delF
c.1151_1152delinsAT	c.1151_1152delinsAT	p.I384N
c.1156_1157del	c.1156_1157del	p.Q386Afs*10
c.1167dupT	c.1167dupT	p.P389fs*9
c.1168insT	c.1168insT	p.V390fs*9
c.1176_1179del	c.1176_1179del	p.R392Sfs*1
c.1177_1178del	c.1177_1178del	p.K393Afs*4
c.1181_1183dup	c.1181_1183dup	L394_G395insV
c.1181_1192del	c.1181_1192del	p.L394_E398delinsQ
c.1187delT	c.1187delT	p.F396Sfs*7
c.1187dupT	c.1187dupT	p.F396fs*2
c.1188delC	c.1188delC	p.F396fs*7
c.1193_1196delAATG	c.1193_1196delAATG	p.E398Gfs*3
c.1201dupT	c.1201dupT	p.S401Ffs*49
c.1202dupC	c.1202dupC	p.R402Kfs*48
c.1208delT	c.1208delT	p.L403X
c.1208ins21	c.1208ins21	NEZNÁME
c.1209_1211del	c.1209_1211del	p.404delR
c.1223delA	c.1223delA	p.N408Ifs*9
c.1226_1231del	c.1226_1231del	p.409_410delinsR
c.1235_1236del	c.1235_1236del	p.T412Sfs*37
c.1277_1278del	c.1277_1278del	p.K426Rfs*23

**Tabuľka 3: Mutácie nesenzibilné voči lieku Galafold (migalastát)**

Zmena nukleotidov	Zmena nukleotidov	Zmena sekvencie proteínov
c.1281_1282insCTTA	c.1281_1282insCTTA	p.L429Ifs*21
c.1284_1287del	c.1284_1287del	p.L428Ffs*23
g.941_5845del	c.1-179_369+577del	p.?(Exon1_2del)
g.2594_10904dup	c.195-2500_999+197dup	NEZNÁME
g.2934_6378del	c.194+1561_370-891del	NEZNÁME (E66_Y123del; del Exon2?)
g.2979_6442del	c.194+1606_369+1174del	NEZNÁME (E66_Y123del; del Exon2)
g.3260_6410del	c.194+1887_370-859del	NEZNÁME (E66_Y123del; del Exon2?)
g.3396_6012del	c.194+2023_370-1257del	NEZNÁME (E66_Y123del; del Exon2?)
g.3422_6041delinsCG	c.194+2049_369+773del2620ins CG	NEZNÁME
g.5052_5079del28	g.5052_5079del28	NEZNÁME
g.5106_5919delins231	c.207_369+651del814ins231	NEZNÁME (del Exon2?)
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.[10237_11932del; 11933_12083inv; 12084_12097del]	g.10237_11932del/11933_12083inv/12084_12097del	NEZNÁME
g.>5.5kdel až 3UTR	c.?_?del	NEZNÁME (delExon3_3'UTR?)
g.?_?del	c.?_?	NEZNÁME (del Exon1_2?)
g.?_?del	c.195-?_547+?del	NEZNÁME (del Exon2_3?)
g.?_?del	c.?_?del	NEZNÁME (del Exon5_7?)
g.?_?dup	c.?_?dup	NEZNÁME (Exon2_4dup?)
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

**Tabuľka 3: Mutácie nesenzibilné voči lieku Galafold (migalastát)**

Zmena nukleotidov	Zmena nukleotidov	Zmena sekvencie proteínov
IVS2+2T>G	c.369+2T>G	NEZNÁME
IVS2-2A>G	c.370-2A>G	NEZNÁME
IVS3+1G>A	c.547+1G>A	NEZNÁME
IVS3+1G>C	c.547+1G>C	NEZNÁME
IVS3+1G>T	c.547+1G>T	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
IVS3-2A>G	c.548-2A>G	NEZNÁME
IVS3-162A>T	c.548-162A>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
IVS4-1G>A	c.640-1G>A	NEZNÁME
IVS4-1G>T	c.640-1G>T	NEZNÁME
IVS4-2A>T	c.640-2A>T	NEZNÁME
IVS4-3C>G	c.640-3C>G	NEZNÁME
IVS4-4A>C	c.640-4A>C	NEZNÁME
IVS4-11T>A	c.640-11T>A	NEZNÁME
IVS4-859C>T	c.640-859C>T	NEZNÁME
IVS5+1G>T	c.801+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
IVS6-1G>A	c.1000-1G>A	NEZNÁME
IVS6-1G>C	c.1000-1G>C	NEZNÁME
IVS6-2A>G	c.1000-2A>G	NEZNÁME
IVS6-2A>T	c.1000-2A>T	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 skúšaníach fázy 2 zvyčajne viedla u väčšiny pacientov k zvýšeniu endogénnej aktivity  $\alpha$ -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 skúšaniach fázy 3 a v dvoch otvorených predĺžených (open-label extension - OLE) skúšaniach. 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 m<sup>2</sup> (95 % IS: -2,272; 1,478; n=34) v skupine užívajúcej liek Galafold v porovnaní s -1,03 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (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 m<sup>2</sup> (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 m<sup>2</sup> (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/m<sup>2</sup> pre rameno Galafold a 92,9 g/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup>) od začiatku do 18. mesiaca u pacientov s hypertrofiou ľavej komory (ženy s LVMi na začiatku  $> 95$  g/m<sup>2</sup> a muži s LVMi na začiatku  $> 115$  g/m<sup>2</sup>) 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  $> 95 \text{ g/m}^2$  alebo muži s LVMi na začiatku  $> 115 \text{ g/m}^2$ ) 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-Gb<sub>3</sub> mierne vzrástla, no ostala nízka u pacientov so senzibilnými mutáciami, liečenými liekom Galafold počas trvania 30-mesačnej štúdie. Plazmatická hladina lyzo-Gb<sub>3</sub>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-Gb<sub>3</sub> 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 endotelálnych 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  $\mu M$  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 m<sup>2</sup>. 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 m<sup>2</sup>).

### 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

šlak  
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](mailto: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 UVOĽNENIE 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, nedrvtvte 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.galafoldsmc.co.uk](http://www.galafoldsmc.co.uk)

#### 6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU 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**

Uchovávajúce v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, 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  
mikalastát

**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 ( $\alpha$ -Gal A) alebo jeho chybnou verziou. V závislosti od druhu mutácie (zmeny) v géne, ktorý vytvára  $\alpha$ -Gal A, enzým nepôsobí náležite alebo je úplne neprítomný. Chyba tohto enzýmu vedie k abnormálnemu ukladaniu tukovej látky známej ako globotriaiozylceramid (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.

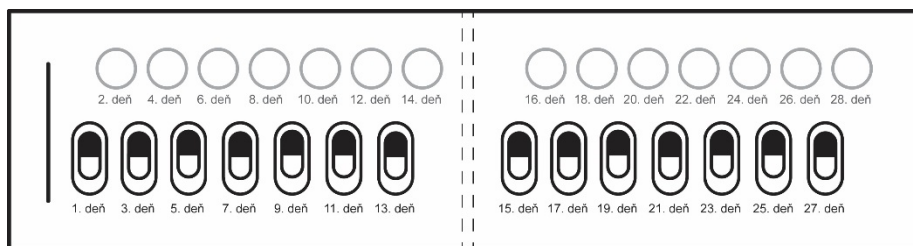
## **3. Ako užívať Galafold**

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.

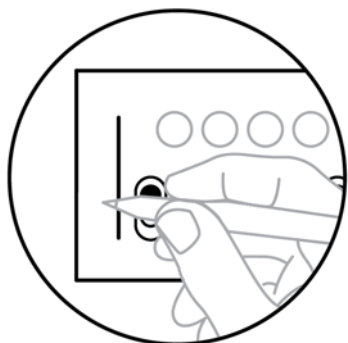
Užívajte jednu kapsulu každý druhý deň, v rovnakom čase. Neužívajte liek Galafold dva po sebe nasledujúce dni.

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.

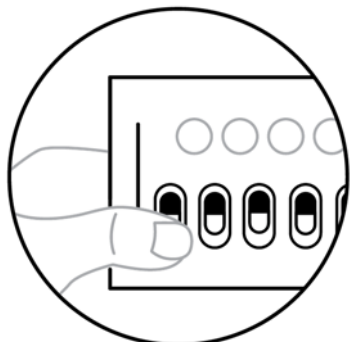
Kapsulu prehltnite celú. Kapsulu nekrájajte, nedrvtvte ani nežuvajte.



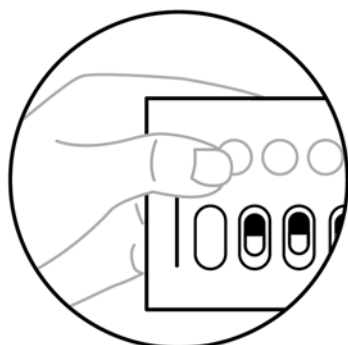
Jeden blister lieku Galafold = 14 tvrdých kapsúl = 28 dní liečby



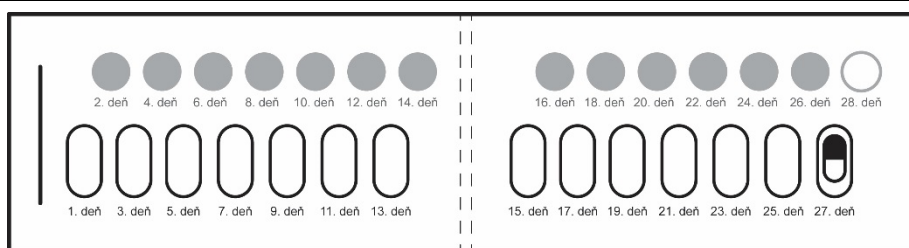
V prvý deň užívania tohto lieku z nového blistra zaznamenajte dátum na blister.



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 neprejavia 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](mailto:info@amicusrx.co.uk)

**Výrobca**

Almac Pharma Services Limited  
Seago 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.