Miglasta
Migalastat 123 mg

CÁPSULAS DURAS
Vía de administración oral

Venta bajo receta
Industria Argentina

COMPOSICIÓN
Cada cápsula dura de ***MIGLASTA*** capsulas duras 123 mg contiene: Migalastat 123 mg (Migalastat Clorhidrato 150 mg).
Excipientes: Almidón pregelatinizado, Estearato de magnesio, Gelatina, Azorrubina, Colorante azul brillante FD&C Blue, Dióxido de titanio.

ACCIÓN TERAPÉUTICA
Productos varios para el tracto alimentario y metabolismo
Código ATC: A16AX

INDICACIONES
MIGLASTA está indicado para el tratamiento a largo plazo de adultos y adolescentes de 12 años de edad y mayores con un diagnóstico confirmado de enfermedad de Fabry (deficiencia de α-galactosidasa A) y portadores de mutaciones susceptibles de responder al tratamiento.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN
El tratamiento con ***MIGLASTA*** debe ser iniciado y supervisado por un médico especialista en la enfermedad de Fabry. ***MIGLASTA*** no está indicado para un uso simultáneo con la terapia de sustitución enzimática.

Posología
La posología recomendada es de 123 mg de Migalastat (1 cápsula) en días alternos a la misma hora del día.

Dosis olvidada
Migalastat no se debe tomar durante 2 días consecutivos. Si se olvida una dosis durante todo un día, el paciente debe tomar la dosis olvidada de Migalastat solamente en el plazo de 12 horas siguientes a la hora habitual a la que se toma la dosis. Si han transcurrido más de 12 horas, el paciente debe volver a tomar Migalastat el día correspondiente a la siguiente dosis y a la hora habitual, de acuerdo con la pauta posológica de días alternos.

Poblaciones especiales
Pacientes de edad avanzada
No se requiere un ajuste de dosis en función de la edad.
Insuficiencia renal
Migalastat no está recomendado en pacientes con la enfermedad de Fabry portadores de una tasa de filtración glomerular (TFG) estimada inferior a 30 ml/min/1,73 m^2.
Insuficiencia hepática
No se requiere un ajuste de dosis de Migalastat en pacientes con insuficiencia hepática.
Población pediátrica
Adolescentes entre 12 y 18 años con 45 kg o más de peso corporal
123 mg de Migalastat (1 cápsula) en días alternos a la misma hora del día.
Niños menores de 12 años
No se ha establecido todavía la seguridad y la eficacia de Migalastat en niños menores de 12 años. No se dispone de datos.

Forma de administración
La exposición a Migalastat se reduce en un 40 % aproximadamente cuando se ingiere con alimentos y en un 60 % cuando se ingiere con café. No se deben consumir alimentos ni café al menos 2 horas antes y 2 horas después de tomar Migalastat para permitir un ayuno mínimo de 4 horas.
Durante el periodo de ayuno de 4 horas, se pueden consumir agua (natural, saborizada, azucarada), jugo de frutas sin pulpa y bebidas con gas sin cafeína.
Migalastat se debe tomar en días alternos a la misma hora del día para que el paciente obtenga los mayores beneficios.
Las cápsulas deben tragarse enteras. Las cápsulas no se deben partir, triturar ni masticar.

CONTRAINDICACIONES
Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

ADVERTENCIAS
Se recomienda supervisar periódicamente la función renal, los parámetros ecocardiográficos y los marcadores bioquímicos (cada 6 meses) en pacientes que han iniciado un tratamiento con Migalastat o han cambiado a este último. En caso de deterioro clínico significativo, debe plantearse una evaluación clínica posterior o la interrupción del tratamiento con Migalastat.
Migalastat no está indicado en pacientes con mutaciones no susceptibles de responder al tratamiento.
Migalastat no está recomendado en pacientes con insuficiencia renal grave, con una TFG estimada inferior a 30 ml/min/1,73m^2.
Migalastat no está indicado para un uso concomitante con la terapia de sustitución enzimática.
Población pediátrica
Las cápsulas de 123 mg de Migalastat no están indicadas para niños (mayores de 12 años) de menos de 45 kg de peso corporal.
Interacciones con otros medicamentos
De acuerdo con datos *in vitro*, Migalastat no es un inductor de CYP1A2, 2B6 o 3A4. Asimismo, Migalastat no es un inhibidor ni un sustrato de CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 o 3A4/5. Migalastat no es un sustrato de MDR1 o BCRP, ni tampoco un inhibidor de transportadores de eflujos en humanos BCRP, MDR1 o BSEP. Asimismo, Migalastat no es un sustrato de MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3 u OCT2, ni tampoco es un inhibidor de OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1 o de transportadores de absorción en humanos MATE2-K.
Efecto de otros fármacos sobre Migalastat
La administración de Migalastat con cafeína reduce la exposición sistémica a Migalastat (AUC y C_{max}), lo que puede reducir la eficacia de Migalastat. Evite la administración de Migalastat con cafeína al menos 2 horas antes y 2 horas después de tomar Migalastat.
Fertilidad, embarazo y lactancia
No se recomienda utilizar Migalastat en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.
Embarazo
Existen datos limitados sobre el uso de Migalastat en mujeres embarazadas. En conejos, se observó una toxicidad del desarrollo solamente en dosis tóxicas para la madre. No se recomienda utilizar Migalastat durante el embarazo.
Lactancia
Se desconoce si Migalastat se secreta en la leche materna. No obstante, en ratas lactantes se ha demostrado la presencia de Migalastat en la leche. Por consiguiente, no puede excluirse un riesgo de exposición a Migalastat en lactantes. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con Migalastat tras valorar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.
Fertilidad
No se han estudiado los efectos de Migalastat sobre la fertilidad en el ser humano. Se observaron efectos temporales y totalmente reversibles de infertilidad en ratas con Migalastat en todas las dosis evaluadas. La reversibilidad completa se obtuvo 4 semanas después de la interrupción del tratamiento. Se observaron similares hallazgos preclínicos como consecuencia de un tratamiento con otros iminoazúcares. Migalastat no afectó a la fertilidad en ratas hembra.
Datos preclínicos sobre seguridad
Estudios no clínicos sugieren que no hay peligros específicos para los humanos con arreglo a estudios de dosis única y repetida, a excepción de una infertilidad temporal y totalmente reversible en ratas macho asociada al tratamiento con Migalastat. La infertilidad asociada al tratamiento con Migalastat fue indicada en exposiciones clínicamente importantes. La reversibilidad completa se obtuvo 4 semanas después de la interrupción del tratamiento. Se observaron hallazgos preclínicos similares a raíz de un tratamiento con otros iminoazúcares. En el estudio de toxicidad embrionaria y fetal del conejo, se observaron resultados entre los que se incluyen muerte embrionaria y fetal, reducción del peso fetal promedio, retraso en la osificación e incidencias ligeramente mayores de anomalías esqueléticas menores solamente en dosis asociadas a la toxicidad de la madre.
En un estudio de carcinogenicidad de 104 semanas en ratas, se observó una mayor incidencia de adenomas en células islote pancreáticas, en machos, a un nivel de dosis 19 veces mayor que la exposición (AUC) en la dosis clínicamente efectiva. Se trata de un tumor espontáneo común en ratas macho alimentadas *ad libitum*. En ausencia de hallazgos similares en hembras, ausencia de hallazgos en la batería de genotoxicidad o en el estudio de carcinogenicidad con ratones Tg.rasH2 y ausencia de hallazgos pancreáticos preneoplásicos en roedores o monos, esta observación en ratas macho no se considera asociada al tratamiento y se desconoce su pertinencia en humanos.
Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas
La influencia de Migalastat sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

REACCIONES ADVERSAS
Las reacciones adversas más comunes fueron cefaleas, experimentadas por un 10 % de los pacientes tratados con Migalastat.
Tabla de reacciones adversas
Las frecuencias se definen como sigue: muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100), raras (≥1/10.000 a <1/1.000), muy raras (<1/10.000) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden de frecuencia decreciente dentro de la clasificación por órganos y sistemas.

Tabla 1: Reacciones adversas con Migalastat

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes
Trastornos psiquiátricos		Depresión
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Parestesia Mareos Hipoestesia
Trastornos del oído y del laberinto		Vértigo
Trastornos cardíacos		Palpitaciones
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea Epistaxis
Trastornos gastrointestinales		Diarrea Náuseas Dolor abdominal Estreñimiento Sequedad de boca Necesidad urgente de defecar Dispepsia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Exantema Prurito
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Espasmos musculares Mialgia Orticaria Dolor en las extremidades
Trastornos renales y urinarios		Proteinuria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Fatiga Dolor
Exploraciones complementarias		Aumento de la creatinfosfoquinasa en sangre Peso aumentado

Población adolescente
La evaluación de la seguridad en 21 adolescentes (de 12 a < 18 años y de ≥ 45 kg de peso corporal) se basa en datos de seguridad de 1 año del ensayo abierto, en el cual los sujetos recibieron la misma posología que los adultos. No se observaron diferencias específicas relacionadas con la edad en las reacciones adversas entre los sujetos adolescentes y adultos. Según estos datos, se espera que la frecuencia, el tipo y la intensidad de las reacciones adversas sean las mismas que las de los adultos.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA
Mecanismo de acción
Algunas mutaciones del gen *GLA* pueden resultar en la producción de formas mutantes o mal plegadas de la α-Gal A. Migalastat es una chaperona farmacológica diseñada para unirse de forma selectiva y reversible con alta afinidad a los sitios activos de algunas formas mutantes de la α-Gal A, cuyos genotipos se denominan mutaciones susceptibles de responder al tratamiento. La unión de Migalastat estabiliza estas formas mutantes de α-Gal A en el retículo endoplásmico y facilita su adecuada circulación hacia los lisosomas. Una vez en los lisosomas, la disociación de Migalastat restablece la actividad de la α-Gal A, lo que conduce al catabolismo de la GL-3 y los sustratos relacionados.
Las mutaciones de *GLA* susceptibles al tratamiento con Migalastat figuran en la Tabla 2 a continuación.
Los cambios en los nucleótidos enumerados, representan posibles cambios en la secuencia del ADN que dan lugar a mutación del aminoácido. La mutación del aminoácido (cambio en la secuencia de la proteína) es especialmente relevante cuando determina susceptibilidad. Si hay una doble mutación presente en el mismo cromosoma (varones y mujeres), dicho paciente es susceptible si la doble mutación está presente en una entrada de la Tabla 2 (por ejemplo, D55V/Q57L). Si hay una doble mutación presente en diferentes cromosomas (solo en mujeres), dicho paciente es susceptible si una de las mutaciones individuales está presente en la Tabla 2.

Tabla 2: Tabla de mutaciones susceptibles a Migalastat

Nucleótido modificado	Nucleótido modificado	Secuencia proteica modificada
c.7C>G	c.C7G	L3V
c.8T>C	c.T8C	L3P
c.[11G>T; 620A>C]	c.G11T/A620C	R4M/Y207S
c.13A>G	c.A13G	N5D
c.15C>G	c.C15G	N5K
c.16C>A	c.C16A	P6T
c.16C>T	c.C16T	P6S
c.17C>A	c.C17A	P6Q
c.17C>G	c.C17G	P6R
c.17C>T	c.C17T	P6L
c.19G>A	c.G19A	E7K
c.20A>T	c.A20T	E7V
c.21A>T	c.A21T	E7D
c.22C>A	c.C22A	L8I
c.23T>A	c.T23A	L8Q
c.23T>C	c.T23C	L8P
c.25C>T	c.C25T	H9Y
c.26A>G	c.A26G	H9R
c.26A>T	c.A26T	H9L
c.27T>A	c.T27A	H9Q
c.28C>A	c.C28A	L10M
c.28C>G	c.C28G	L10V
c.29T>A	c.T29A	L10Q
c.29T>C	c.T29C	L10P
c.29T>G	c.T29G	L10R
c.31G>A	c.G31A	G11S
c.31G>C	c.G31C	G11R
c.31G>T	c.G31T	G11C
c.32G>A	c.G32A	G11D
c.32G>T	c.G32T	G11V
c.34T>A	c.T34A	C12S
c.34T>C	c.T34C	C12R
c.34T>G	c.T34G	C12G
c.35G>A	c.G35A	C12Y
c.37G>A	c.G37A	A13T
c.37G>C	c.G37C	A13P
c.38C>A	c.C38A	A13E
c.38C>G	c.C38G	A13G
c.40C>G	c.C40G	L14V
c.40C>T	c.C40T	L14F
c.41T>A	c.T41A	L14H
c.43G>A	c.G43A	A15T
c.44C>G	c.C44G	A15G
c.49C>A	c.C49A	R17S
c.49C>G	c.C49G	R17G
c.49C>T	c.C49T	R17C
c.50G>A	c.G50A	R17H
c.50G>C	c.G50C	R17P
c.52T>A	c.T52A	F18I
c.53T>G	c.T53G	F18C
c.54C>G	c.C54G	F18L
c.58G>C	c.G58C	A20P
c.59C>A	c.C59A	A20D
c.59C>G	c.C59G	A20G
c.62T>A	c.T62A	L21H
c.64G>A	c.G64A	V22I
c.64G>C	c.G64C	V22L
c.64G>T	c.G64T	V22F
c.65T>C	c.T65C	V22A
c.65T>G	c.T65G	V22G
c.67T>A	c.T67A	S23T
c.67T>C	c.T67C	S23P
c.[70T>A; 1255A>G]	c.T70A/A1255G	W24R/N419D
c.70T>C o c.70T>A	c.T70C o c.T70A	W24R
c.70T>G	c.T70G	W24G
c.71G>C	c.G71C	W24S
c.72G>C o c.72G>T	c.G72C o c.G72T	W24C
c.73G>C	c.G73C	D25H
c.77T>A	c.T77A	I26N
c.79C>A	c.C79A	P27T
c.79C>G	c.C79G	P27A
c.79C>T	c.C79T	P27S
c.80C>T	c.C80T	P27L
c.82G>C	c.G82C	G28R
c.82G>T	c.G82T	G28W
c.83G>A	c.G83A	G28E
c.85G>C	c.G85C	A29P
c.86C>A	c.C86A	A29D
c.86C>G	c.C86G	A29G
c.86C>T	c.C86T	A29V
c.88A>G	c.A88G	R30G
c.94C>A	c.C94A	L32M
c.94C>G	c.C94G	L32V
c.95T>A	c.T95A	L32Q
c.95T>C	c.T95C	L32P
c.95T>G	c.T95G	L32R
c.97G>C	c.G97C	D33H
c.97G>T	c.G97T	D33Y
c.98A>C	c.A98C	D33A
c.98A>G	c.A98G	D33G
c.98A>T	c.A98T	D33V
c.99C>G	c.C99G	D33E
c.100A>C	c.A100C	N34H
c.100A>G	c.A100G	N34D
c.101A>C	c.A101C	N34T
c.101A>G	c.A101G	N34S
c.102T>G o c.102T>A	c.T102G o c.T102A	N34K
c.103G>C o c.G103>A	c.G103C o c.G103A	G35R
c.104G>A	c.G104A	G35E
c.104G>C	c.G104C	G35A
c.104G>T	c.G104T	G35V
c.106T>A	c.T106A	L36M
c.106T>G	c.T106G	L36V
c.107T>C	c.T107C	L36S
c.107T>G	c.T107G	L36W
c.108G>C o c.108G>T	c.G108C o c.G108T	L36F
c.109G>A	c.G109A	A37T
c.109G>T	c.G109T	A37S
c.110C>A	c.C110A	A37E
c.110C>G	c.C110G	A37G
c.110C>T	c.C110T	A37V
c.112A>G	c.A112G	R38G
c.112A>T	c.A112T	R38W
c.113G>T	c.G113T	R38M
c.114G>C	c.G114C	R38S
c.115A>G	c.A115G	T39A
c.115A>T	c.A115T	T39S
c.116C>A	c.C116A	T39K
c.116C>G	c.C116G	T39R
c.116C>T	c.C116T	T39M
c.121A>G	c.A121G	T41A
c.122C>A	c.C122A	T41N
c.122C>G	c.C122G	T41S
c.122C>T	c.C122T	T41I
c.124A>C o c.124A>T	c.A124C o c.A124T	M42L
c.124A>G	c.A124G	M42V
c.125T>A	c.T125A	M42K
c.125T>C	c.T125C	M42T
c.125T>G	c.T125G	M42R
c.126G>A o c.126G>C o c.126G>T	c.G126A o c.G126C o c.G126T	M42I
c.128G>C	c.G128C	G43A
c.133C>A	c.C133A	L45M
c.133C>G	c.C133G	L45V
c.136C>A	c.C136A	H46N
c.136C>G	c.C136G	H46D
c.137A>C	c.A137C	H46P
c.138C>G	c.C138G	H46Q
c.142G>C	c.G142C	E48Q
c.143A>C	c.A143C	E48A
c.149T>A	c.T149A	F50Y
c.151A>G	c.A151G	M51V
c.152T>A	c.T152A	M51K
c.152T>C	c.T152C	M51T
c.152T>G	c.T152G	M51R
c.153G>A o c.153G>T o c.153G>C	c.G153A o c.G153T o c.G153C	M51I
c.157A>C	c.A157C	N53H
c.[157A>C; 158A>T]	c.A157C/A158T	N53L
c.157A>G	c.A157G	N53D
c.157A>T	c.A157T	N53Y
c.158A>C	c.A158C	N53T
c.158A>G	c.A158G	N53S
c.158A>T	c.A158T	N53I
c.159C>G o c.159C>A	c.C159G o c.C159A	N53K
c.160C>G	c.C160G	L54V
c.160C>T	c.C160T	L54F
c.161T>A	c.T161A	L54H
c.161T>C	c.T161C	L54P
c.161T>G	c.T161G	L54R
c.163G>C	c.G163C	D55H
c.163G>T	c.G163T	D55Y
c.164A>C	c.A164C	D55A
c.164A>G	c.A164G	D55G
c.164A>T	c.A164T	D55V
c.[164A>T; 170A>T]	c.A164T/A170T	D55V/Q57L
c.165C>G	c.C165G	D55E
c.167G>A	c.G167A	C56Y
c.167G>T	c.G167T	C56F
c.168C>G	c.C168G	C56W
c.170A>G	c.A170G	Q57R
c.170A>T	c.A170T	Q57L
c.172G>A	c.G172A	E58K
c.175G>A	c.G175A	E59K
c.175G>C	c.G175C	E59Q
c.176A>C	c.A176C	E59A
c.176A>G	c.A176G	E59G
c.176A>T	c.A176T	E59V
c.177G>C	c.G177C	E59D
c.178C>A	c.C178A	P60T
c.178C>G	c.C178G	P60A
c.178C>T	c.C178T	P60S
c.179C>A	c.C179A	P60Q
c.179C>G	c.C179G	P60R
c.179C>T	c.C179T	P60L
c.182A>T	c.A182T	D61V
c.183T>A	c.T183A	D61E
c.184_185insTAG	c.184_185insTAG	S62delinsLA
c.184T>C	c.T184C	S62P
c.184T>G	c.T184G	S62A
c.185A>C	c.C185A	S62Y
c.185C>G	c.C185G	S62C
c.185C>T	c.C185T	S62F
c.190A>C	c.A190C	I64L
c.190A>G	c.A190G	I64V
c.193A>G	c.A193G	S65G
c.193A>T	c.A193T	S65C
c.195T>A	c.T195A	S65R
c.196G>A	c.G196A	E66K
c.197A>G	c.A197G	E66G
c.197A>T	c.A197T	E66V
c.198G>C	c.G198C	E66D
c.199A>C	c.A199C	K67Q
c.199A>G	c.A199G	K67E
c.200A>C	c.A200C	K67T
c.200A>T	c.A200T	K67M
c.201G>C	c.G201C	K67N
c.202C>A	c.C202A	L68I
c.205T>A	c.T205A	F69I
c.206T>A	c.T206A	F69Y
c.207C>A o c.207C>G	c.C207A o c.C207G	F69L
c.208A>T	c.A208T	M70L
c.209T>A	c.T209A	M70K
c.209T>G	c.T209G	M70R
c.210G>C	c.G210C	M70I
c.211G>C	c.G211C	E71Q
c.212A>C	c.A212C	E71A
c.212A>G	c.A212G	E71G
c.212A>T	c.A212T	E71V
c.213G>C	c.G213C	E71D
c.214A>G	c.A214G	M72V
c.214A>T	c.A214T	M72L
c.215T>C	c.T215C	M72T
c.216G>A o c.216G>T o c.216G>C	c.G216A o c.G216T o c.G216C	M72I
c.217G>A	c.G217A	A73T
c.217G>T	c.G217T	A73S
c.218C>T	c.C218T	A73V
c.[218C>T; 525C>G]	c.C218T/C525G	A73V/D175E
c.220G>A	c.G220A	E74K
c.221A>G	c.A221G	E74G
c.221A>T	c.A221T	E74V
c.222G>C	c.G222C	E74D
c.223C>T	c.C223T	L75F
c.224T>C	c.T224C	L75P
c.226A>G	c.A226G	M76V
c.227T>C	c.T227C	M76T
c.229G>A	c.G229A	V77I
c.229G>C	c.G229C	V77L
c.232T>C	c.T232C	S78P
c.233C>T	c.C233T	S78L
c.235G>A	c.G235A	E79K
c.235G>C	c.G235C	E79Q
c.236A>C	c.A236C	E79A
c.236A>G	c.A236G	E79G
c.236A>T	c.A236T	E79V
c.237A>T	c.A237T	E79D
c.238G>A	c.G238A	G80S
c.238G>T	c.G238T	G80C
c.239G>A	c.G239A	G80D
c.239G>C	c.G239C	G80A
c.239G>T	c.G239T	G80V
c.242G>T	c.G242T	W81L
c.244A>G	c.A244G	K82E
c.245A>C	c.A245C	K82T
c.245A>G	c.A245G	K82R
c.245A>T	c.A245T	K82M
c.246G>C	c.G246C	K82N
c.247G>A	c.G247A	D83N
c.248A>C	c.A248C	D83A
c.248A>G	c.A248G	D83G
c.248A>T	c.A248T	D83V
c.249T>A	c.T249A	D83E
c.250G>A	c.G250A	A84T

Tabla 2: Tabla de mutaciones susceptibles a Migalastat

Nucleótido modificado	Nucleótido modificado	Secuencia proteica modificada
c.250G>C	c.G250C	A84P
c.250G>T	c.G250T	A84S
c.251C>A	c.C251A	A84E
c.251C>G	c.C251G	A84G
c.251C>T	c.C251T	A84V
c.253G>A	c.G253A	G85S
c.[253G>A; 254G>A]	c.G253A/G254A	G85N
c.[253G>A; 254G>T; 255T>G]	c.G253A/G254T/T255G	G85M
c.253G>C	c.G253C	G85R
c.253G>T	c.G253T	G85C
c.254G>A	c.G254A	G85D
c.254G>C	c.G254C	G85A
c.257A>T	c.A257T	Y86F
c.260A>G	c.A260G	E87G
c.261G>C o c.261G>T	c.G261C o c.G261T	E87D
c.262T>A	c.T262A	Y88N
c.262T>C	c.T262C	Y88H
c.263A>C	c.A263C	Y88S
c.263A>G	c.A263G	Y88C
c.265C>G	c.C265G	L89V
c.265C>T	c.C265T	L89F
c.271A>C	c.A271C	I91L
c.271A>T	c.A271T	I91F
c.272T>C	c.T272C	I91T
c.272T>G	c.T272G	I91S
c.273T>G	c.T273G	I91M
c.286A>G	c.A286G	M96V
c.286A>T	c.A286T	M96L
c.287T>C	c.T287C	M96T
c.288G>A o c.288G>T o c.288G>C	c.G288A o c.G288T o c.G288C	M96I
c.289G>A	c.G289A	A97T
c.289G>C	c.G289C	A97P
c.289G>T	c.G289T	A97S
c.290C>A	c.C290A	A97D
c.290C>T	c.C290T	A97V
c.293C>A	c.C293A	P98H
c.293C>G	c.C293G	P98R
c.293C>T	c.C293T	P98L
c.295C>G	c.C295G	Q99E
c.296A>C	c.A296C	Q99P
c.296A>G	c.A296G	Q99R
c.296A>T	c.A296T	Q99L
c.301G>C	c.G301C	D101H
c.302A>C	c.A302C	D101A
c.302A>G	c.A302G	D101G
c.302A>T	c.A302T	D101V
c.303T>A	c.T303A	D101E
c.304T>A	c.T304A	S102T
c.304T>C	c.T304C	S102P
c.304T>G	c.T304G	S102A
c.305C>T	c.C305T	S102L
c.310G>A	c.G310A	G104S
c.311G>A	c.G311A	G104D
c.311G>C	c.G311C	G104A
c.311G>T	c.G311T	G104V
c.313A>G	c.A313G	R105G
c.314G>A	c.G314A	R105K
c.314G>C	c.G314C	R105T
c.314G>T	c.G314T	R105I
c.316C>A	c.C316A	L106I
c.316C>G	c.C316G	L106V
c.316C>T	c.C316T	L106F
c.317T>A	c.T317A	L106H
c.317T>C	c.T317C	L106P
c.319C>A	c.C319A	Q107K
c.319C>G	c.C319G	Q107E
c.320A>G	c.A320G	Q107R
c.321G>C	c.G321C	Q107H
c.322G>A	c.G322A	A108T
c.323C>A	c.C323A	A108E
c.323C>T	c.C323T	A108V
c.325G>A	c.G325A	D109N
c.325G>C	c.G325C	D109H
c.325G>T	c.G325T	D109Y
c.326A>C	c.A326C	D109A
c.326A>G	c.A326G	D109G
c.327C>G	c.C327G	D109E
c.328C>A	c.C328A	P110T
c.334C>G	c.C334G	R112G
c.335G>A	c.G335A	R112H
c.335G>T	c.G335T	R112L
c.337T>A	c.T337A	F113I
c.337T>C o c.339T>A o c.339T>G	c.T337C o c.T339A o c.T339G	F113L
c.337T>G	c.T337G	F113V
c.338T>A	c.T338A	F113Y
c.341C>T	c.C341T	P114L
c.343C>A	c.C343A	H115N
c.343C>G	c.C343G	H115D
c.346G>C	c.G346C	G116R
c.350T>C	c.T350C	I117T
c.351T>G	c.T351G	I117M
c.352C>T	c.C352T	R118C
c.361G>A	c.G361A	A121T
c.362C>T	c.C362T	A121V
c.367T>A	c.T367A	Y123N
c.367T>G	c.T367G	Y123D
c.368A>C	c.A368C	Y123S
c.368A>G	c.A368G	Y123C
c.368A>T	c.A368T	Y123F
c.370G>A	c.G370A	V124I
c.371T>G	c.T371G	V124G
c.373C>A	c.C373A	H125N
c.373C>G	c.C373G	H125D
c.373C>T	c.C373T	H125Y
c.374A>G	c.A374G	H125R
c.374A>T	c.A374T	H125L
c.376A>G	c.A376G	S126G
c.376A>T	c.A376T	S126C
c.377G>T	c.G377T	S126I
c.379A>G	c.A379G	K127E
c.383G>A	c.G383A	G128E
c.383G>C	c.G383C	G128A
c.385C>G	c.C385G	L129V
c.388A>C	c.A388C	K130Q
c.389A>T	c.A389T	K130M
c.390G>C	c.G390C	K130N
c.391C>G	c.C391G	L131V
c.397A>C	c.A397C	I133L
c.397A>G	c.A397G	I133V
c.397A>T	c.A397T	I133F
c.398T>C	c.T398C	I133T
c.399T>G	c.T399G	I133M
c.[399T>G; 434T>C]	c.T399G/T434C	I133M/F145S
c.403G>A	c.G403A	A135T
c.403G>T	c.G403T	A135S
c.404C>A	c.C404A	A135E
c.404C>G	c.C404G	A135G
c.404C>T	c.C404T	A135V
c.406G>A	c.G406A	D136N
c.407A>C	c.A407C	D136A
c.407A>T	c.A407T	D136V
c.408T>A o c.408T>G	c.T408A o c.T408G	D136E
c.409G>A	c.G409A	V137I
c.409G>C	c.G409C	V137L
c.410T>A	c.T410A	V137D
c.410T>C	c.T410C	V137A
c.410T>G	c.T410G	V137G
c.413G>C	c.G413C	G138A
c.415A>C	c.A415C	N139H
c.415A>T	c.A415T	N139Y
c.416A>G	c.A416G	N139S
c.416A>T	c.A416T	N139I
c.417T>A	c.T417A	N139K
c.418A>C	c.A418C	K140Q
c.418A>G	c.A418G	K140E
c.419A>C	c.A419C	K140T
c.419A>G	c.A419G	K140R
c.419A>T	c.A419T	K140I
c.420A>T	c.A420T	K140N
c.421A>T	c.A421T	T141S
c.427G>A	c.G427A	A143T
c.428C>A	c.C428A	A143E
c.428C>G	c.C428G	A143G
c.428C>T	c.C428T	A143V
c.430C>A	c.G430A	G144S
c.430C>G	c.G430C	G144R
c.430C>T	c.G430T	G144C
c.431G>A	c.G431A	G144D
c.431G>C	c.G431C	G144A
c.431G>T	c.G431T	G144V
c.433T>G	c.T433G	F145V
c.434T>A	c.T434A	F145Y
c.434T>C	c.T434C	F145S
c.434T>G	c.T434G	F145C
c.435C>G	c.C435G	F145L
c.436C>A	c.C436A	P146T
c.436C>G	c.C436G	P146A
c.436C>T	c.C436T	P146S
c.437C>A	c.C437A	P146H
c.437C>G	c.C437G	P146R
c.437C>T	c.C437T	P146L
c.440G>C	c.G440C	G147A
c.442G>A	c.G442G	S148G
c.442A>T	c.A442T	S148C
c.443G>C	c.G443C	S148T
c.446T>G	c.T446G	F149C
c.449G>A	c.G449A	G150E
c.449G>T	c.G449T	G150V
c.451T>G	c.T451G	Y151D
c.452A>C	c.A452C	Y151S
c.452A>G	c.A452G	Y151C
c.454T>A	c.T454A	Y152N
c.454T>C	c.T454C	Y152H
c.454T>G	c.T454G	Y152D
c.455A>C	c.A455C	Y152S
c.455A>G	c.A455G	Y152C
c.455A>T	c.A455T	Y152F
c.457G>A	c.G457A	D153N
c.457G>C	c.G457C	D153H
c.457G>T	c.G457T	D153Y
c.458A>C	c.A458C	D153A
c.458A>T	c.A458T	D153V
c.465T>A o c.465T>G	c.T465A o c.T465G	D155E
c.466G>A	c.G466A	A156T
c.466G>T	c.G466T	A156S
c.467C>G	c.C467G	A156G
c.467C>T	c.C467T	A156V
c.469C>A	c.C469A	Q157K
c.469C>G	c.C469G	Q157E
c.470A>C	c.A470C	Q157P
c.470A>T	c.A470T	Q157L
c.471G>C o c.471G>T	c.G471C o c.G471T	Q157H
c.472A>G	c.A472G	T158A
c.472A>T	c.A472T	T158S
c.473C>A	c.C473A	T158N
c.473C>T	c.C473T	T158I
c.475T>A	c.T475A	F159I
c.475T>G	c.T475G	F159V
c.476T>A	c.T476A	F159Y
c.476T>G	c.T476G	F159C
c.477T>A	c.T477A	F159L
c.478G>A	c.G478A	A160T
c.478G>T	c.G478T	A160S
c.479C>A	c.C479A	A160D
c.479C>G	c.C479G	A160G
c.479C>T	c.C479T	A160V
c.481G>A	c.G481A	D161N
c.481G>C	c.G481C	D161H
c.481G>T	c.G481T	D161Y
c.482A>T	c.A482T	D161V
c.484T>G	c.T484G	W162G
c.485G>C	c.G485C	W162S
c.490G>A	c.G490A	V164I
c.490G>T	c.G490T	V164L
c.491T>C	c.T491C	V164A
c.493G>A	c.G493A	D165N
c.493G>C	c.G493C	D165H
c.494A>C	c.A494C	D165A
c.494A>G	c.A494G	D165G
c.495T>A	c.T495A	D165E
c.496_497delinsTC	c.496_497delinsTC	L166S
c.496C>A	c.C496A	L166M
c.496C>G	c.C496G	L166V
c.[496C>G; 497T>G]	c.C496G/T497G	L166G
c.497T>A	c.T497A	L166Q
c.499G>A	c.G499A	L167I
c.499G>C	c.G499G	L167V
c.505T>A	c.T505A	F169I
c.505T>G	c.T505G	F169V
c.506T>A	c.T506A	F169Y
c.506T>C	c.T506C	F169S
c.506T>G	c.T506G	F169C
c.507T>A	c.T507A	F169L
c.511G>A	c.G511A	G171S
c.512G>C	c.G512C	G171A
c.512G>T	c.G512T	G171V
c.517T>C	c.T517C	Y173H
c.518A>C	c.A518C	Y173S
c.518A>G	c.A518G	Y173C
c.518A>T	c.A518T	Y173F
c.520T>C	c.T520C	C174R
c.520T>G	c.T520G	C174G
c.523G>C	c.G523C	D175H
c.523G>T	c.G523T	D175Y
c.524A>G	c.A524G	D175G
c.524A>T	c.A524T	D175V
c.525C>G o c.525C>A	c.C525G o c.C525A	D175E
c.526A>T	c.A526T	S176C
c.528T>A	c.T528A	S176R
c.529T>A	c.T529A	L177M
c.529T>G	c.T529G	L177V

Tabla 2: Tabla de mutaciones susceptibles a Migalastat

Nucleótido modificado	Nucleótido modificado	Secuencia proteica modificada
c.530T>C	c.T530C	L177S
c.530T>G	c.T530G	L177W
c.531G>C	c.G531C	L177F
c.532G>A	c.G532A	E178K
c.532G>C	c.G532C	E178Q
c.533A>C	c.A533C	E178A
c.533A>G	c.A533G	E178G
c.538T>A	c.T538A	L180M
c.538T>G	c.T538G	L180V
c.539T>C	c.T539C	L180S
c.539T>G	c.T539G	L180W
c.540G>C o c.540G>T	c.G540C o c.G540T	L180F
c.541G>A	c.G541A	A181T
c.541G>C	c.G541C	A181P
c.542C>T	c.C542T	A181V

Tabla 2: Tabla de mutaciones susceptibles a Migalastat

Nucleótido modificado	Nucleótido modificado	Secuencia proteica modificada
c.737C>T	c.C737T	T246I
c.739T>A	c.T739A	S247T
c.739T>G	c.T739G	S247A
c.740C>A	c.C740A	S247Y
c.740C>G	c.C740G	S247C
c.740C>T	c.C740T	S247F
c.742T>G	c.T742G	F248V
c.743T>A	c.T743A	F248Y
c.743T>G	c.T743G	F248C
c.744T>A	c.T744A	F248L
c.745A>C	c.A745C	N249H
c.745A>G	c.A745G	N249D
c.745A>T	c.A745T	N249Y
c.746A>C	c.A746C	N249T
c.746A>G	c.A746G	N249S
c.746A>T	c.A746T	N249I
c.747C>G o c.747C>A	c.C747G o c.C747A	N249K
c.748C>A	c.C748A	Q250K
c.748C>G	c.C748G	Q250E
c.749A>C	c.A749C	Q250P
c.749A>G	c.A749G	Q250R
c.749A>T	c.A749T	Q250L
c.750G>C	c.G750C	Q250H
c.751G>A	c.G751A	E251K
c.751G>C	c.G751C	E251Q
c.752A>G	c.A752G	E251G
c.752A>T	c.A752T	E251V
c.754A>G	c.A754G	R252G
c.757A>G	c.A757G	I253V
c.757A>T	c.A757T	I253F
c.758T>A	c.T758A	I253N
c.758T>C	c.T758C	I253T
c.758T>G	c.T758G	I253S
c.760-762delGTT o c.761-763del	c.760_762delGTT o c.761_763del	p.V254del
c.760G>T	c.G760T	V254F
c.761T>A	c.T761A	V254D
c.761T>C	c.T761C	V254A
c.761T>G	c.T761G	V254G
c.763G>A	c.G763A	D255N
c.763G>C	c.G763C	D255H
c.763G>T	c.G763T	D255Y
c.764A>C	c.A764C	D255A
c.764A>T	c.A764T	D255V
c.765T>A	c.T765A	D255E
c.766G>C	c.G766C	V256L
c.767T>A	c.T767A	V256D
c.767T>G	c.T767G	V256G
c.769G>A	c.G769A	A257T
c.769G>C	c.G769C	A257P
c.769G>T	c.G769T	A257S
c.770C>G	c.C770G	A257G
c.770C>T	c.C770T	A257V
c.772G>C o c.772G>A	c.G772C o c.G772A	G258R
c.773G>A	c.G773A	G258E
c.773G>T	c.G773T	G258V
c.775C>A	c.C775A	P259T
c.775C>G	c.C775G	P259A
c.775C>T	c.C775T	P259S
c.776C>A	c.C776A	P259Q
c.776C>G	c.C776G	P259R
c.776C>T	c.C776T	P259L
c.778G>T	c.G778T	G260W
c.779G>A	c.G779A	G260E
c.779G>C	c.G779C	G260A
c.781G>A	c.G781A	G261S
c.781G>C	c.G781C	G261R
c.781G>T	c.G781T	G261C
c.782G>C	c.G782C	G261A
c.787A>C	c.A787C	N263H
c.788A>C	c.A788C	N263T
c.788A>G	c.A788G	N263S
c.790G>A	c.G790A	D264N
c.790G>C	c.G790C	D264H
c.790G>T	c.G790T	D264Y
c.793C>G	c.C793G	P265A
c.794C>A	c.C794A	P265Q
c.794C>T	c.C794T	P265L
c.799A>G	c.A799G	M267V
c.799A>T	c.A799T	M267L
c.800T>C	c.T800C	M267T
c.802T>A	c.T802A	L268I
c.804A>T	c.A804T	L268F
c.805G>A	c.G805A	V269M
c.805G>C	c.G805C	V269L
c.806T>C	c.T806C	V269A
c.808A>C	c.A808C	I270L
c.808A>G	c.A808G	I270V
c.809T>C	c.T809C	I270T
c.809T>G	c.T809G	I270S
c.810T>G	c.T810G	I270M
c.811G>A	c.G811A	G271S
c.[811G>A; 937G>T]	c.G811A/G937T	G271S/D313Y
c.812G>A	c.G812A	G271D
c.812G>C	c.G812C	G271A
c.814A>G	c.A814G	N272D
c.818T>A	c.T818A	F273Y
c.823C>A	c.C823A	L275I
c.823C>G	c.C823G	L275V
c.827G>A	c.G827A	S276N
c.827G>C	c.G827C	S276T
c.829T>G	c.T829G	W277G
c.830G>T	c.G830T	W277L
c.831G>T o c.831G>C	c.G831T o c.G831C	W277C
c.832A>T	c.A832T	N278Y
c.833A>T	c.A833T	N278I
c.835C>G	c.C835G	Q279E
c.838C>A	c.C838A	Q280K
c.839A>G	c.A839G	Q280R
c.839A>T	c.A839T	Q280L
c.840A>T o c.840A>C	c.A840T o c.A840C	Q280H
c.841G>C	c.G841C	V281L
c.842T>A	c.T842A	V281E
c.842T>C	c.T842C	V281A
c.842T>G	c.T842G	V281G
c.844A>G	c.A844G	T282A
c.844A>T	c.A844T	T282S
c.845C>T	c.C845T	T282I
c.847C>G	c.C847G	Q283E
c.848A>T	c.A848T	Q283L
c.849G>C	c.G849C	Q283H
c.850A>G	c.A850G	M284V
c.850A>T	c.A850T	M284L
c.851T>C	c.T851C	M284T
c.852G>C	c.G852C	M284I
c.853G>A	c.G853A	A285T
c.854C>G	c.C854G	A285G
c.854C>T	c.C854T	A285V
c.856C>G	c.C856G	L286V
c.856C>T	c.C856T	L286F
c.857T>A	c.T857A	L286H
c.860G>T	c.G860T	W287L
c.862G>C	c.G862C	A288P
c.862G>T	c.G862T	A288S
c.863C>G	c.C863G	A288G
c.863C>T	c.C863T	A288V
c.865A>C	c.A865C	I289L
c.865A>G	c.A865G	I289V
c.866T>C	c.T866C	I289T
c.866T>G	c.T866G	I289S
c.868A>C o c.868A>T	c.A868C o c.A868T	M290L
c.868A>G	c.A868G	M290V
c.869T>C	c.T869C	M290T
c.870G>A o c.870G>C o c.870G>T	c.G870A o c.G870C o c.G870T	M290I
c.871G>A	c.G871A	A291T
c.871G>T	c.G871T	A291S
c.872C>G	c.C872G	A291G
c.874G>T	c.G874T	A292S
c.875C>G	c.C875G	A292G
c.877C>A	c.C877A	P293T
c.880T>A	c.T880A	L294I
c.880T>G	c.T880G	L294V
c.881T>C	c.T881C	L294S
c.882A>T	c.A882T	L294F
c.883T>A	c.T883A	F295I
c.883T>G	c.T883G	F295V
c.884T>A	c.T884A	F295Y
c.884T>C	c.T884C	F295S
c.884T>G	c.T884G	F295C
c.886A>G	c.A886G	M296V
c.886A>T o c.886A>C	c.A886T o c.A886C	M296L
c.887T>C	c.T887C	M296T
c.888G>A o c.888G>T o c.888G>C	c.G888A o c.G888T o c.G888C	M296I
c.889T>A	c.T889A	S297T
c.892A>G	c.A892G	N298D
c.893A>C	c.A893C	N298T
c.893A>G	c.A893G	N298S
c.893A>T	c.A893T	N298I
c.895G>A	c.G895A	D299N
c.895G>C	c.G895C	D299H
c.897C>G o c.897C>A	c.C897G o c.C897A	D299E
c.898C>A	c.C898A	L300I
c.898C>G	c.C898G	L300V
c.898C>T	c.C898T	L300F
c.899T>C	c.T899C	L300P
c.901C>G	c.C901G	R301G
c.902G>A	c.G902A	R301Q
c.902G>C	c.G902C	R301P
c.902G>T	c.G902T	R301L
c.904C>A	c.C904A	H302N
c.904C>G	c.C904G	H302D
c.904C>T	c.C904T	H302Y
c.905A>T	c.A905T	H302L
c.907A>G	c.A907G	I303V
c.907A>T	c.A907T	I303F
c.908T>A	c.T908A	I303N
c.908T>C	c.T908C	I303T
c.908T>G	c.T908G	I303S
c.911G>A	c.G911A	S304N
c.911G>C	c.G911C	S304T
c.911G>T	c.G911T	S304I
c.916C>G	c.C916G	Q306E
c.917A>C	c.A917C	Q306P
c.917A>T	c.A917T	Q306L
c.919G>A	c.G919A	A307T
c.919G>C	c.G919C	A307P
c.919G>T	c.G919T	A307S
c.920C>A	c.C920A	A307D
c.920C>G	c.C920G	A307G
c.920C>T	c.C920T	A307V
c.922A>C	c.A922C	K308Q
c.922A>G	c.A922G	K308E
c.923A>G	c.A923G	K308R
c.923A>T	c.A923T	K308I
c.924A>T o c.924A>C	c.A924T o c.A924C	K308N
c.925G>A	c.G925A	A309T
c.925G>C	c.G925C	A309P
c.926C>A	c.C926A	A309D
c.926C>T	c.C926T	A309V
c.928C>A	c.C928A	L310I
c.928C>G	c.C928G	L310V
c.928C>T	c.C928T	L310F
c.931C>A	c.C931A	L311I
c.931C>G	c.C931G	L311V
c.934C>A	c.C934A	Q312K
c.934C>G	c.C934G	Q312E
c.935A>G	c.A935G	Q312R
c.935A>T	c.A935T	Q312L
c.936G>T o c.936G>C	c.G936T o c.G936C	Q312H
c.937G>T	c.G937T	D313Y
c.[937G>T; 1232G>A]	c.G937T/G1232A	D313Y/G411D
c.938A>G	c.A938G	D313G
c.938A>T	c.A938T	D313V
c.939T>A	c.T939A	D313E
c.940A>G	c.A940G	K314E
c.941A>C	c.A941C	K314T
c.941A>T	c.A941T	K314M
c.942G>C	c.G942C	K314N
c.943G>A	c.G943A	D315N
c.943G>C	c.G943C	D315H
c.943G>T	c.G943T	D315Y
c.944A>C	c.A944C	D315A
c.944A>G	c.A944G	D315G
c.944A>T	c.A944T	D315V
c.946G>A	c.G946A	V316I
c.946G>C	c.G946C	V316L
c.947T>C	c.T947C	V316A
c.947T>G	c.T947G	V316G
c.949A>C	c.A949C	I317L
c.949A>G	c.A949G	I317V
c.950T>C	c.T950C	I317T
c.951T>G	c.T951G	I317M
c.952G>A	c.G952A	A318T
c.952G>C	c.G952C	A318P
c.953C>A	c.C953A	A318D
c.953C>T	c.C953T	A318V
c.955A>T	c.A955T	I319F
c.956T>C	c.T956C	I319T
c.957C>G	c.C957G	I319M
c.958A>C	c.A958C	N320H
c.959A>C	c.A959C	N320T
c.959A>G	c.A959G	N320S
c.959A>T	c.A959T	N320I
c.961C>A	c.C961A	Q321K
c.962A>G	c.A962G	Q321R
c.962A>T	c.A962T	Q321L
c.963G>C o c.963G>T	c.G963C o c.G963T	Q321H
c.964G>A	c.G964A	D322N
c.964G>C	c.G964C	D322H
c.965A>C	c.A965C	D322A

Tabla 2: Tabla de mutaciones susceptibles a Migalastat

Nucleótido modificado	Nucleótido modificado	Secuencia proteica modificada
c.965A>T	c.A965T	D322V
c.966C>A o c.966C>G	c.C966A o c.C966G	D322E
c.967C>A	c.C967A	P323T
c.968C>G	c.C968G	P323R
c.970T>G	c.T970G	L324V
c.971T>G	c.T971G	L324W
c.973G>A	c.G973A	G325S
c.973G>C	c.G973C	G325R
c.973G>T	c.G973T	G325C
c.974G>C	c.G974C	G325A
c.974G>T	c.G974T	G325V
c.976A>C	c.A976C	K326Q
c.976A>G	c.A976G	K326E
c.977A>C	c.A977C	K326T
c.977A>G	c.A977G	K326R
c.977A>T	c.A977T	K326M
c.978G>C o c.978G>T	c.G978C o c.G978T	K326N
c.979C>G	c.C979G	Q327E
c.980A>C	c.A980C	Q327P
c.980A>T	c.A980T	Q327L
c.981A>T	c.A981T	Q327H
c.983G>C	c.G983C	G328A
c.985T>A	c.T985A	Y329N
c.985T>C	c.T985C	Y329H
c.985T>G	c.T985G	Y329D
c.986A>G	c.A986G	Y329C
c.986A>T	c.A986T	Y329F
c.988C>A	c.C988A	Q330K
c.988C>G	c.C988G	Q330E
c.989A>C	c.A989C	Q330P
c.989A>G	c.A989G	Q330R
c.990G>C	c.G990C	Q330H
c.991C>G	c.C991G	L331V
c.992T>A	c.T992A	L331H
c.992T>C	c.T992C	L331P
c.992T>G	c.T992G	L331R
c.994A>G	c.A994G	R332G
c.995G>C	c.G995C	R332T
c.995G>T	c.G995T	R332I
c.996A>T	c.A996T	R332S
c.997C>G	c.C997G	Q333E
c.998A>C	c.A998C	Q333P
c.998A>T	c.A998T	Q333L
c.1000G>C	c.G1000C	G334R
c.1001G>A	c.G1001A	G334E
c.1001G>T	c.G1001T	G334V
c.1003G>T	c.G1003T	D335Y
c.1004A>C	c.A1004C	D335A
c.1004A>G	c.A1004G	D335G
c.1004A>T	c.A1004T	D335V
c.1005C>G	c.C1005G	D335E
c.1006A>G	c.A1006G	N336D
c.1006A>T	c.A1006T	N336Y
c.1007A>C	c.A1007C	N336T
c.1007A>G	c.A1007G	N336S
c.1007A>T	c.A1007T	N336I
c.1009T>G	c.T1009G	F337V
c.1010T>A	c.T1010A	F337Y
c.1010T>C	c.T1010C	F337S
c.1010T>G	c.T1010G	F337C
c.1011T>A	c.T1011A	F337L
c.1012G>A	c.G1012A	E338K
c.1013A>C	c.A1013C	E338A
c.1013A>G	c.A1013G	E338G
c.1013A>T	c.A1013T	E338V
c.1014A>T	c.A1014T	E338D
c.1015G>A	c.G1015A	V339M
c.1016T>A	c.T1016A	V339E
c.1016T>C	c.T1016C	V339A
c.1021G>C	c.G1021C	E341Q
c.1022A>C	c.A1022C	E341A
c.1027C>A	c.C1027A	P343T
c.1027C>G	c.C1027G	P343A
c.1027C>T	c.C1027T	P343S
c.1028C>T	c.C1028T	P343L
c.1030C>G	c.C1030G	L344V
c.1030C>T	c.C1030T	L344F
c.1031T>G	c.T1031G	L344R
c.1033T>C	c.T1033C	S345P
c.1036G>T	c.G1036T	G346C
c.1037G>A	c.G1037A	G346D
c.1037G>C	c.G1037C	G346A
c.1037G>T	c.G1037T	G346V
c.1039T>A	c.T1039A	L347I
c.1043C>A	c.C1043A	A348D
c.1046G>C	c.G1046C	W349S
c.1046G>T	c.G1046T	W349L
c.1047G>C	c.G1047C	W349C
c.1048G>A	c.G1048A	A350T
c.1048G>T	c.G1048T	A350S
c.1049C>G	c.C1049G	A350G
c.1049C>T	c.C1049T	A350V
c.1052T>A	c.T1052A	V351E
c.1052T>C	c.T1052C	V351A
c.1054G>A	c.G1054A	A352T
c.1054G>T	c.G1054T	A352S
c.1055C>G	c.C1055G	A352G
c.1055C>T	c.C1055T	A352V
c.1057A>T	c.A1057T	M353L
c.1058T>A	c.T1058A	M353K
c.1058T>C	c.T1058C	M353T
c.1061T>A	c.T1061A	I354K
c.1061T>G	c.T1061G	I354R
c.1063A>C	c.A1063C	N355H
c.1063A>G	c.A1063G	N355D
c.1063A>T	c.A1063T	N355Y
c.1064A>G	c.A1064G	N355S
c.1066C>G	c.C1066G	R356G
c.1066C>T	c.C1066T	R356W
c.1067G>A	c.G1067A	R356Q
c.1067G>C	c.G1067C	R356P
c.1067G>T	c.G1067T	R356L
c.1069C>G	c.C1069G	Q357E
c.1072G>C	c.G1072C	E358Q
c.1073A>C	c.A1073C	E358A
c.1073A>G	c.A1073G	E358G
c.1074G>T o c.1074G>C	c.G1074T o c.G1074C	E358D
c.1075A>C	c.A1075C	I359L
c.1075A>G	c.A1075G	I359V
c.1075A>T	c.A1075T	I359F
c.1076T>A	c.T1076A	I359N
c.1076T>C	c.T1076C	I359T
c.1076T>G	c.T1076G	I359S
c.1078G>A	c.G1078A	G360S
c.1078G>C	c.G1078C	G360R
c.1078G>T	c.G1078T	G360C
c.1079G>A	c.G1079A	G360D
c.1079G>C	c.G1079C	G360A
c.1082G>A	c.G1082A	G361E
c.1082G>C	c.G1082C	G361A
c.1084C>A	c.C1084A	P362T
c.1084C>G	c.C1084G	P362A
c.1084C>T	c.C1084T	P362S
c.1085C>A	c.C1085A	P362H
c.1085C>G	c.C1085G	P362R
c.1085C>T	c.C1085T	P362L
c.1087C>A	c.C1087A	R363S
c.1087C>G	c.C1087G	R363G
c.1087C>T	c.C1087T	R363C
c.1088G>A	c.G1088A	R363H
c.1088G>T	c.G1088T	R363L
c.1090T>C	c.T1090C	S364P
c.1091C>G	c.C1091G	S364C
c.1093T>A	c.T1093A	Y365N
c.1093T>G	c.T1093G	Y365D
c.1094A>C	c.A1094C	Y365S
c.1094A>T	c.A1094T	Y365F
c.1096A>C	c.A1096C	T366P
c.1096A>T	c.A1096T	T366S
c.1097C>A	c.C1097A	T366N
c.1097C>T	c.C1097T	T366I
c.1099A>C	c.A1099C	I367L
c.1099A>T	c.A1099T	I367F
c.1101C>G	c.C1101G	I367M
c.1102G>A	c.G1102A	A368T
c.1102G>C	c.G1102C	A368P
c.1103C>G	c.C1103G	A368G
c.1105G>A	c.G1105A	V369I
c.1105G>C	c.G1105C	V369L
c.1105G>T	c.G1105T	V369F
c.1106T>C	c.T1106C	V369A
c.1106T>G	c.T1106G	V369G
c.1108G>A	c.G1108A	A370T
c.1108G>C	c.G1108C	A370P
c.1109C>A	c.C1109A	A370D
c.1109C>G	c.C1109G	A370G
c.1109C>T	c.C1109T	A370V
c.1111T>A	c.T1111A	S371T
c.1112C>G	c.C1112G	S371C
c.1117G>A	c.G1117A	G373S
c.1117G>T	c.G1117T	G373C
c.1118G>C	c.G1118C	G373A
c.1120A>G	c.A1120G	K374E
c.1121A>C	c.A1121C	K374T
c.1121A>G	c.A1121G	K374R
c.1121A>T	c.A1121T	K374I
c.1123G>C	c.G1123C	G375R
c.1124G>A	c.G1124A	G375E
c.1124G>C	c.G1124C	G375A
c.1126G>A	c.G1126A	V376M
c.1126G>C	c.G1126C	V376L
c.1127T>A	c.T1127A	V376E
c.1127T>G	c.T1127G	V376G
c.1129G>A	c.G1129A	A377T
c.1129G>C	c.G1129C	A377P
c.1129G>T	c.G1129T	A377S
c.1130C>G	c.C1130G	A377G
c.1135A>G	c.A1135G	N379D
c.1136A>C	c.A1136C	N379T
c.1136A>T	c.A1136T	N379I
c.1137T>A	c.T1137A	N379K
c.1138C>A	c.C1138A	P380T
c.1138C>G	c.C1138G	P380A
c.1139C>A	c.C1139A	P380H
c.1139C>G	c.C1139G	P380R
c.1139C>T	c.C1139T	P380L
c.1142C>A	c.C1142A	A381D
c.1147T>A	c.T1147A	F383I
c.1148T>A	c.T1148A	F383Y
c.1148T>G	c.T1148G	F383C
c.1150A>T	c.A1150T	I384F
c.1151T>C	c.T1151C	I384T
c.1152C>G	c.C1152G	I384M
c.1153A>G	c.A1153G	T385A
c.1154C>T	c.C1154T	T385I
c.1156C>A	c.C1156A	Q386K
c.1157A>T	c.A1157T	Q386L
c.1158G>C	c.G1158C	Q386H
c.1159C>A	c.C1159A	L387I
c.1159C>T	c.C1159T	L387F
c.1160T>A	c.T1160A	L387H
c.1160T>G	c.T1160G	L387R
c.1162C>A	c.C1162A	L388I
c.1162C>G	c.C1162G	L388V
c.1162C>T	c.C1162T	L388F
c.1163T>A	c.T1163A	L388H
c.1163T>G	c.T1163G	L388R
c.1168G>A	c.G1168A	V390M
c.1171A>C	c.A1171C	K391Q
c.1171A>G	c.A1171G	K391E
c.1172A>C	c.A1172C	K391T
c.1172A>G	c.A1172G	K391R
c.1172A>T	c.A1172T	K391I
c.1173A>T	c.A1173T	K391N
c.1174A>G	c.A1174G	R392G
c.1174A>T	c.A1174T	R392W
c.1175G>A	c.G1175A	R392K
c.1175G>C	c.G1175C	R392T
c.1175G>T	c.G1175T	R392M
c.1177A>C	c.A1177C	K393Q
c.1177A>G	c.A1177G	K393E
c.1178A>C	c.A1178C	K393T
c.1179G>C	c.G1179C	K393N
c.1180C>A	c.C1180A	L394I
c.1181T>A	c.T1181A	L394Q
c.1181T>C	c.T1181C	L394P
c.1181T>G	c.T1181G	L394R
c.1183G>C	c.G1183C	G395R
c.1184G>A	c.G1184A	G395E
c.1184G>C	c.G1184C	G395A
c.1186T>A	c.T1186A	F396I
c.1186T>G	c.T1186G	F396V
c.1187T>G	c.T1187G	F396C
c.1188C>G	c.C1188G	F396L
c.1189T>A	c.T1189A	Y397N
c.1189T>C	c.T1189C	Y397H
c.1190A>C	c.A1190C	Y397S
c.1190A>G	c.A1190G	Y397C
c.1190A>T	c.A1190T	Y397F
c.1192G>A	c.G1192A	E398K
c.1192G>C	c.G1192C	E398Q
c.1193A>G	c.A1193G	E398G
c.1226C>T	c.C1226T	P409L
c.1228A>G	c.A1228G	T410A
c.1228A>T	c.A1228T	T410S
c.1229C>T	c.C1229T	T410I
c.1231G>A	c.G1231A	G411S
c.1231G>T	c.G1231T	G411C
c.1232G>A	c.G1232A	G411D

Tabla 2: Tabla de mutaciones susceptibles a Migalastat

Nucleótido modificado	Nucleótido modificado	Secuencia proteica modificada
c.1232G>C	c.G1232C	G411A
c.1232G>T	c.G1232T	G411V
c.1234A>C	c.A1234C	T412P
c.1234A>G	c.A1234G	T412A
c.1234A>T	c.A1234T	T412S
c.1235C>A	c.C1235A	T412N
c.1235C>T	c.C1235T	T412I
c.1237G>A	c.G1237A	V413I
c.1237G>T	c.G1237T	V413F
c.1238T>G	c.T1238G	V413G
c.1240T>G	c.T1240G	L414V
c.1242G>C	c.G1242C	L414F
c.1243C>A	c.C1243A	L415I
c.1244T>A	c.T1244A	L415H
c.1246C>G	c.C1246G	Q416E
c.1247A>T	c.A1247T	Q416L
c.1248G>C	c.G1248C	Q416H
c.1249C>A	c.C1249A	L417I
c.1252G>A	c.G1252A	E418K
c.1252G>C	c.G1252C	E418Q
c.1253A>C	c.A1253C	E418A
c.1253A>G	c.A1253G	E418G
c.1254A>T	c.A1254T	E418D
c.1255A>G	c.A1255G	N419D
c.1255A>T	c.A1255T	N419Y
c.1256A>C	c.A1256C	N419T
c.1256A>G	c.A1256G	N419S
c.1256A>T	c.A1256T	N419I
c.1258A>C	c.A1258C	T420P
c.1258A>T	c.A1258T	T420S
c.1259C>A	c.C1259A	T420K
c.1259C>G	c.C1259G	T420R
c.1261A>G	c.A1261G	M421V
c.1261A>T	c.A1261T	M421L
c.1262T>A	c.T1262A	M421K
c.1262T>C	c.T1262C	M421T
c.1262T>G	c.T1262G	M421R
c.1263G>C	c.G1263C	M421I
c.1265A>C	c.A1265C	Q422P
c.1267A>T	c.A1267T	M423L
c.1268T>A	c.T1268A	M423K
c.1268T>C	c.T1268C	M423T
c.1269G>C	c.G1269C	M423I
c.1271C>T	c.C1271T	S424L
c.1275A>C	c.A1275C	L425F
c.1279G>A	c.G1279A	D427N
c.1286T>G	c.T1286G	L429R

Efectos farmacodinámicos
El tratamiento con Migalastat en estudios farmacodinámicos de fase 2 resultó en un aumento de la actividad de la α-Gal A endógena en leucocitos, así como en la piel y el riñón para la mayoría de los pacientes. En pacientes con mutaciones susceptibles de responder al tratamiento, los niveles de GL-3 tendían a disminuir en la orina y en los capilares intersticiales renales.

FARMACOCINÉTICA
Absorción
La biodisponibilidad absoluta (AUC) de una dosis única oral de 150 mg de clorhidrato de Migalastat o una perfusión intravenosa de 150 mg de dos horas fue aproximadamente del 75 %. Después de una única dosis oral de 150 mg de solución de clorhidrato de Migalastat, el tiempo hasta la concentración plasmática máxima fue de aproximadamente 3 horas. La exposición plasmática de Migalastat ($AUC_{0-\infty}$) y $C_{máx}$ demostró aumentos proporcionales a la dosis en dosis orales de clorhidrato de Migalastat de 50 mg a 1 250 mg en adultos.
Migalastat administrado con una comida rica en grasa o una hora antes de una comida ligera o rica en grasa, o una hora después de una comida ligera, resultó en reducciones significativas del 37 % al 42 % de la exposición total promedio a Migalastat ($AUC_{0-\infty}$) y reducciones del 15 % al 40 % en una exposición máxima promedio a Migalastat ($C_{máx}$) comparado con el estado de ayuno.
En comparación con la toma de una única dosis de Migalastat con agua, la toma con café con un contenido de aproximadamente 190 mg de cafeína produjo una reducción significativa de la exposición sistémica de Migalastat (reducción media del $AUC_{0-\infty}$ del 55 % y reducción media de la $C_{máx}$ del 60 %). La velocidad de absorción ($t_{máx}$) de Migalastat no estuvo influida por la administración de cafeína en comparación con la de agua. No se observaron efectos cuando Migalastat se tomó con edulcorantes naturales (sacarosa) y artificiales (aspartamo o acesulfamo K).

Distribución
En voluntarios sanos, el volumen de distribución (Vz/F) de Migalastat después de dosis orales únicas en ascenso (de 25 a 675 mg de clorhidrato de Migalastat) variaron de 77 a 133 l, lo que indica que se distribuye bien en los tejidos y que es mayor que el agua corporal total (42 litros). No se observó unión a proteínas plasmáticas detectable tras la administración de clorhidrato de [^{14}C]-migalastat en el rango de concentración entre 1 y 100 µM.

Biotransformación
De acuerdo con datos *in vivo*, Migalastat es un sustrato de UGT, por lo tanto, una vía de eliminación menor. Migalastat no es un sustrato de la P-glicoproteína *in vitro* y se considera poco probable que Migalastat estuviera sujeto a interacciones entre fármacos con citocromo P450s. Un estudio farmacocinético en voluntarios varones sanos con 150 mg de clorhidrato de [^{14}C]-migalastat reveló que el 99 % de la dosis radiomarcada recuperada en plasma estaba formada por Migalastat inalterado (77 %) y 3 metabolitos conjugados deshidrogenados con O-glucurónido, M1 a M3 (13 %). Aproximadamente el 9 % de la radiactividad total carecía de asignación.

Eliminación
Un estudio farmacocinético en voluntarios varones sanos con 150 mg de clorhidrato de [^{14}C]-migalastat reveló que aproximadamente el 77 % de la dosis radiomarcada se recuperó en orina, de la cual el 55 % se excretó como Migalastat inalterado y el 4 % como los metabolitos combinados M1, M2 y M3.
Aproximadamente el 5 % de la radiactividad total de la muestra estaba formada por componentes no asignados. Aproximadamente el 20 % de la dosis radiomarcada total fue excretada en las heces, donde Migalastat inalterado fue el único componente medido.
Tras dosis orales únicas en aumento (de 25 a 675 mg de clorhidrato de Migalastat), no se hallaron tendencias para el *clearence*, CL/F. A una dosis de 150 mg, el CL/F era de aproximadamente 11 a 14 l/h. Tras la administración de las mismas dosis, la semivida de eliminación promedio (t1/2) variaba de entre 3 y 5 horas aproximadamente.

Poblaciones especiales
Insuficiencia renal
Migalastat no ha sido estudiado en pacientes con la enfermedad de Fabry portadores de una TFG estimada inferior a 30 ml/min/1,73 m². En un estudio de dosis única con Migalastat en sujetos sin la enfermedad de Fabry con diferentes grados de insuficiencia renal, las exposiciones aumentaron de 4,3 veces en sujetos con insuficiencia renal grave (TFG< 30 ml/min/1,73 m²).

Insuficiencia hepática
No se han realizado estudios en sujetos con una función hepática deficiente. En lo referente al metabolismo y las vías de secreción, no se espera que una función hepática reducida pueda afectar a la farmacocinética de Migalastat.

Pacientes de edad avanzada (>65 años)
Estudios clínicos de Migalastat incluyeron un pequeño número de pacientes mayores de 65 años. El efecto de la edad fue evaluado en un análisis farmacocinético de la población sobre el *clearence* plasmático de Migalastat en pacientes no expuestos previamente a TSE. La diferencia de *clearence* entre pacientes con Fabry de 65 años o mayores y menores de 65 años fue del 20%, lo cual no se consideró como clínicamente significativo.

Población pediátrica
La farmacocinética de Migalastat se caracterizó en 20 sujetos adolescentes (de 12 a < 18 años y de ≥45 kg de peso corporal) con enfermedad de Fabry que recibieron la misma posología que los adultos (cápsulas de 123 mg de Migalastat en días alternos) en un ensayo de fase IIIb abierto.
La evaluación de bioequivalencia de la exposición se simuló en sujetos adolescentes (de 12 a < 18 años) de ≥ 45 kg de peso que recibieron Migalastat 123 mg en días alternos frente a adultos que recibieron la misma posología. El AUC_{τ} derivado del modelo en sujetos adolescentes (de 12 a <18 años) fue similar al de las exposiciones en adultos.

Sexo
Las características farmacocinéticas de Migalastat no fueron significativamente diferentes entre varones y mujeres ni en el caso de los voluntarios sanos ni en los pacientes con la enfermedad de Fabry.

SOBREDOSIFICACIÓN
No hay tratamiento específico en el caso de una sobredosis con Migalastat, las cefaleas y mareos fueron los síntomas notificados. En el caso de una sobredosis, los médicos deben seguir las medidas generales de soporte y administrar tratamiento sintomático.
Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez Tel.: (011) 4962-6666/2247
Hospital A. Posadas Tel.: (011) 4654-6648/ 4658-7777
Hospital Fernández Tel.: (011) 4801-7767/ 4808-2655

PRESENTACIÓN
MIGLASTA / MIGALASTAT 123 mg: Envases conteniendo 14 cápsulas duras.

CONSERVACIÓN
Conservar en su envase original a temperatura ambiente menor a 25°C.

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Lea esta guía de *MIGLASTA* detenidamente antes de empezar a utilizar este medicamento porque contiene información importante para usted.
- Conserve esta guía, ya que quizás necesite leerla nuevamente.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.
- Informe a su médico si considera que alguno de los efectos adversos que presenta es grave o si aparece cualquier otro efecto adverso no mencionado en esta información.

1. ¿Qué es *MIGLASTA* y para qué se utiliza?
MIGLASTA contiene el principio activo Migalastat.
MIGLASTA se utiliza para el tratamiento a largo plazo de la Enfermedad de Fabry en adultos y adolescentes de 12 años de edad y mayores portadores de determinadas mutaciones genéticas (cambios en el material genético). La enfermedad de Fabry se debe a un déficit de una enzima denominada alfa-galactosidasa A (α-Gal A). En función del tipo de mutación del gen que produce la α-Gal A, la enzima puede no funcionar correctamente o estar totalmente ausente. Este déficit de la enzima provoca acumulaciones anómalas de una sustancia grasa conocida como globotriaosilceramida (GL-3) en riñones, corazón y otros órganos, causando los síntomas de la Enfermedad de Fabry.
MIGLASTA actúa estabilizando la enzima que el cuerpo produce naturalmente, de modo que pueda funcionar mejor para reducir la cantidad de GL-3 acumulada en células y tejidos.

2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a utilizar *MIGLASTA*?
No tome *MIGLASTA*:
- Si es alérgico a Migalastat o a alguno de los demás componentes de este medicamento.

Advertencias y precauciones
Este medicamento no está indicado para niños (< 12 años) de menos de 45 kg de peso.
Informe a su médico antes de tomar ***MIGLASTA*** si está utilizando terapia de sustitución enzimática.
No debe tomar ***MIGLASTA*** si también está utilizando terapia de sustitución enzimática.
Mientras esté tomando ***MIGLASTA***, su médico debe valorar su estado y si su medicamento está funcionando cada 6 meses. Si su estado empeora, su médico debe realizarle pruebas adicionales o interrumpir el tratamiento.
Consulte a su médico antes de tomar ***MIGLASTA*** si su funcionamiento renal está gravemente disminuido, ya que no se recomienda utilizar ***MIGLASTA*** en pacientes con insuficiencia renal grave (con una TFG por debajo de 30 ml/min/1,73 m²).

Niños
Niños <12 años
No administre este medicamento a niños y adolescentes menores de 12 años ya que aún no se ha estudiado en este grupo de edad.

Otros medicamentos y *MIGLASTA*
Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tomar cualquier otro medicamento. Esto incluye medicamentos adquiridos sin receta, como suplementos u medicamentos a base de hierbas.
Informe a su médico especialmente si