

**PRILOGA I**

**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

## 1. IME ZDRAVILA

Galafold 123 mg trde kapsule

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena kapsula vsebuje migalastatijev klorid v količini, ki ustreza 123 mg migalastata. Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Trda kapsula.

Trda kapsula velikosti 2 (6,4 x 18,0 mm) z neprozornim modrim pokrovčkom in neprozornim belim telesom s črno oznako „A1001“, ki vsebuje bel do bledo rjav prašek.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Galafold je indicirano za dolgoročno zdravljenje odraslih in mladostnikov, starih 16 let ali več, s potrjeno diagnozo Fabryjeve bolezni (pomanjkanje  $\alpha$ -galaktozidaze A) in odzivno mutacijo (glejte preglednice v poglavju 5.1).

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Galafold lahko uvede in nadzoruje le zdravnik specialist z izkušnjami z diagnosticiranjem in zdravljenjem Fabryjeve bolezni. Zdravilo Galafold ni namenjeno uporabi ob sočasnem encimskem nadomestnem zdravljenju (glejte poglavje 4.4).

#### Odmerjanje

Priporočeni režim odmerjanja pri odraslih in mladostnikih, starih 16 let ali več, je 123 mg migalastata (1 kapsula) vsak drugi dan ob istem času.

#### Izpuščeni odmerek

Zdravilo Galafold se ne sme vzeti 2 dneva zapored. Če bolnik v celoti izpusti odmerek za posamezen dan, naj vzame zamujeni odmerek zdravila Galafold le, če ni preteklo več kot 12 ur od običajnega časa, ko bi moral vzeti odmerek. Če je preteklo več kot 12 ur, naj bolnik nadaljuje z jemanjem zdravila Galafold ob naslednjem načrtovanem dnevu in uri za odmerek, skladno z urnikom odmerjanja vsak drugi dan.

#### Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Galafold pri otrocih, starih od 0 do 15 let, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

### Posebne skupine bolnikov

#### *Starejša populacija*

Prilagajanje odmerka glede na starost ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

#### *Okvara ledvic*

Uporaba zdravila Galafold ni priporočljiva pri bolnikih s Fabryjevo boleznijo, pri katerih je ocenjena stopnja glomerulne filtracije (GFR) manjša kot 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (glejte poglavje 5.2).

#### *Okvara jeter*

Pri bolnikih z okvaro jeter prilagoditev odmerka zdravila Galafold ni potrebna (glejte razdelek 5.2).

### Način uporabe

Za peroralno uporabo. Pri jemanju s hrano se izpostavljenost zdravilu Galafold zmanjša za približno 40 %, zato bolnik ne sme uživati hrane vsaj 2 uri pred jemanjem in 2 uri po jemanju zdravila Galafold, tako da skupno vsaj 4 ure ne uživa nobene hrane. V tem obdobju lahko bolnik uživa bistre tekočine, vključno z gaziranimi pijačami. Zdravilo Galafold je treba jemati vsak drugi dan ob istem času, da se zagotovi optimalna korist za bolnika.

Kapsule je treba pogoltniti cele. Kapsul se ne sme razrezati, zdrobiti ali žvečiti.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Pri bolnikih, ki so začeli ali prešli na zdravljenje z zdravilom Galafold, se priporoča periodično spremljanje ledvične funkcije, ehokardiografskih parametrov in biokemičnih markerjev (vsakih 6 mesecev). V primeru izrazitega kliničnega poslabšanja je treba razmisliti o nadaljnji klinični oceni ali prenehanju zdravljenja z zdravilom Galafold.

Zdravilo Galafold ni indicirano za uporabo pri bolnikih z neodzivnimi mutacijami (glejte razdelek 5.1).

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Galafold, zmanjšanje proteinurije ni bilo ugotovljeno.

Uporaba zdravila Galafold ni priporočljiva pri bolnikih s hudo ledvično insuficienco, opredeljeno z ocenjeno GFR pod 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (glejte poglavje 5.2).

Omejeni podatki kažejo, da sočasno dajanje odmerka zdravila Galafold in infuzije standardnega encimskega nadomestnega zdravljenja poveča izpostavljenost agalzidazi za približno do 5-krat. Ta študija je pokazala tudi, da agalzidaza nima vpliva na farmakokinetiko migalastata. Zdravilo Galafold ni namenjeno uporabi ob sočasnem encimskem nadomestnem zdravljenju.

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Na podlagi podatkov *in vitro* migalastat ni induktor encimov CYP1A2, 2B6 in 3A4. Migalastat tudi ni inhibitor ali substrat encimov CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 in 3A4/5. Migalastat ni substrat humanih izločevalnih prenašalcev MDR1 in BCRP ali inhibitor humanih izločevalnih prenašalcev BCRP, MDR1 in BSEP. Poleg tega migalastat ni substrat humanih privzemnih prenašalcev MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3 in OCT2 ali inhibitor humanih privzemnih prenašalcev OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1 in MATE2-K.

## 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

### Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri moških in ženskah

Zdravilo Galafold ni priporočljivo pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije.

### Nosečnost

Podatki o uporabi zdravila Galafold pri nosečnicah so omejeni. Pri kuncih je bila razvojna toksičnost ugotovljena le pri maternalno toksičnih odmerkih (glejte poglavje 5.3). Zdravilo Galafold v nosečnosti ni priporočljivo.

### Dojenje

Ni znano, ali se zdravilo Galafold izloča v materino mleko. Dokazano pa je izločanje migalastata v mleko doječih podgan. Nevarnosti izpostavitve dojenega otroka migalastatu zato ni mogoče izključiti. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem zdravljenja z zdravilom Galafold, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

### Plodnost

Učinki zdravila Galafold na plodnost pri ljudeh niso bili raziskani. Prehodna in v celoti reverzibilna neplodnost pri podganjih samcih se je izrazila pri vseh ocenjevanih odmerkih. Učinek na plodnost je popolnoma prešel po 4 tednih od prenehanja dajanja zdravila. Ugotovitve so bile podobne tudi v predkliničnih študijah po zdravljenju z drugimi iminosladkorji (glejte poglavje 5.3). Pri podganjih samicah migalastat na plodnost ni vplival.

## 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Galafold nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

## 4.8 Neželeni učinki

### Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinek je bil glavobol, ki se je pojavil pri približno 10 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Galafold.

### Preglednica z neželenimi učinki

Pogostnost je opredeljena kot: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ), zelo redki ( $< 1/10.000$ ), neznan pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči pogostnosti v okviru posameznega organskega sistema.

### **Preglednica 1: Neželeni učinki zdravila Galafold, o katerih so poročali v kliničnih preskušanjih**

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti
Psihiatrične motnje		depresija
Bolezni živčevja	glavobol	parestezije omotica hipestezija
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta		vertoglavica
Srčne bolezni		palpitacije
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		dispneja epistaksa
Bolezni prebavil		driska

		navzea bolečine v trebuhu zaprtje suha usta tiščanje na blato dispepsija
Bolezni kože in podkožja		izpuščaj pruritus
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		mišični krči mialgija tortikolis bolečina v okončinah
Bolezni sečil		proteinurija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		utrujenost bolečina
Preiskave		zvišana raven kreatin fosfokinaze v krvi povečana telesna masa

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila **na nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

#### **4.9 Preveliko odmerjanje**

V primeru prevelikega odmerka se priporoča splošna medicinska oskrba. Najpogostejša neželena učinka pri odmerkih zdravila Galafold do 1.250 oz. 2.000 mg sta bila glavobol in omotica.

### **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

#### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina:, razna zdravila za bolezni prebavil in presnove, oznaka ATC: A16AX14

Fabryjeva bolezen je napredujoča na kromosom X vezana motnja lizosomskega skladiščenja, ki prizadene moške in ženske. Mutacije gena *GLA*, ki povzročijo Fabryjevo bolezen, se odražajo v pomanjkanju lizosomskega encima  $\alpha$ -galaktozidaze A ( $\alpha$ -Gal A), potrebnega za presnovo glikosfingolipidnih substratov (npr. GL-3, lyso-Gb<sub>3</sub>). Zmanjšana aktivnost  $\alpha$ -Gal A je torej povezana z napredujočim kopičenjem substrata v ranljivih organih in tkivih, kar vodi v obolevnost in umrljivost, povezani s Fabryjevo boleznijo.

#### Mehanizem delovanja

Nekatere mutacije gena *GLA* lahko povzročijo nastanek nenormalno zvutih in nestabilnih mutantnih oblik  $\alpha$ -Gal A. Migalastat je farmakološki šaperon, oblikovan za visokoafinitetno selektivno in reverzibilno vezavo na aktivna mesta nekaterih mutantnih oblik  $\alpha$ -Gal A, katerih genotipe imenujemo odzivne mutacije. Vezava migalastata stabilizira te mutantne oblike  $\alpha$ -Gal A v endoplazemskem

retikulumu in olajša njihovo ustrezno razmeščanje v lizosome. V lizosomih nato disociacija migalastata obnovi aktivnost  $\alpha$ -Gal A, kar omogoči katabolizem GL-3 in sorodnih substratov.

Na zdravljenje z zdravilom Galafold odzivne in neodzivne mutacije gena *GLA* so navedene v preglednicah 2 in 3. Mutacije gena *GLA* so izvajalcem zdravstvenih dejavnosti dostopne tudi na spletnem naslovu [www.galafoldamenabilitytable.com](http://www.galafoldamenabilitytable.com).

Navedene spremembe nukleotidov predstavljajo možne spremembe zaporedja DNK, kar posledično privede do mutacij aminokislin. Mutacija aminokislin (sprememba proteinskega zaporedja) je najpomembnejša pri določanju odzivnosti. Če je na istem kromosomu (moški in ženske) prisotna dvojna mutacija, je bolnik odziven na zdravljenje, če je dvojna mutacija prisotna v enem vnosu v preglednici 2 (npr. D55V/Q57L). Če je dvojna mutacija prisotna na različnih kromosomih (samo pri ženskah), je bolnica odzivna na zdravljenje, če je v preglednici 2 prisotna katera koli od posameznih mutacij.

**Preglednica 2: Preglednica odzivnosti na zdravilo Galafold (migalastat)**

Sprememba nukleotida	Sprememba nukleotida	Sprememba proteinskega zaporedja
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 ali c.70T>A	c.T70C ali c.T70A	W24R
c.70T>G	c.T70G	W24G
c.72G>C ali c.72G>T	c.G72C ali c.G72T	W24C
c.95T>C	c.T95C	L32P
c.97G>C	c.G97C	D33H
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 ali c.102T>A	c.T102G ali c.T102A	N34K
c.103G>C ali c.103G>A	c.G103C ali c.G103A	G35R
c.104G>A	c.G104A	G35E
c.104G>C	c.G104C	G35A
c.104G>T	c.G104T	G35V
c.107T>C	c.T107C	L36S
c.107T>G	c.T107G	L36W
c.108G>C ali c.108G>T	c.G108C ali c.G108T	L36F
c.109G>A	c.G109A	A37T
c.110C>T	c.C110T	A37V
c.122C>T	c.C122T	T41I
c.124A>C ali c.124A>T	c.A124C ali c.A124T	M42L
c.124A>G	c.A124G	M42V

**Preglednica 2: Preglednica odzivnosti na zdravilo Galafold (migalastat)**

Sprememba nukleotida	Sprememba nukleotida	Sprememba proteinskega zapaliedja
c.125T>A	c.T125A	M42K
c.125T>C	c.T125C	M42T
c.125T>G	c.T125G	M42R
c.126G>A ali c.126G>C ali c.126G>T	c.G126A ali c.G126C ali c.G126T	M42I
c.137A>C	c.A137C	H46P
c.142G>C	c.G142C	E48Q
c.152T>A	c.T152A	M51K
c.153G>A ali c.153G>T ali c.153G>C	c.G153A ali c.G153T ali c.G153C	M51I
c.[157A>C; 158A>T]	c.A157C/A158T	N53L
c.157A>G	c.A157G	N53D
c.159C>G ali c.159C>A	c.C159G ali 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 ali c.207C>G	c.C207A ali c.C207G	F69L
c.214A>G	c.A214G	M72V
c.216G>A ali c.216G>T ali c.216G>C	c.G216A ali c.G216T ali 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 ali c.261G>T	c.G261C ali c.G261T	E87D
c.263A>C	c.A263C	Y88S
c.265C>T	c.C265T	L89F
c.272T>C	c.T272C	I91T
c.286A>G	c.A286G	M96V
c.288G>A ali c.288G>T ali c.288G>C	c.G288A ali c.G288T ali c.G288C	M96I

**Preglednica 2: Preglednica odzivnosti na zdravilo Galafold (migalastat)**

Sprememba nukleotida	Sprememba nukleotida	Sprememba proteinskega zapaliedja
c.289G>C	c.G289C	A97P
c.290C>T	c.C290T	A97V
c.305C>T	c.C305T	S102L
c.311G>T	c.G311T	G104V
c.316C>T	c.C316T	L106F
c.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 ali c.339T>A ali c.339T>G	c.T337C ali c.T339A ali 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 ali c.408T>G	c.T408A ali 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 ali c.465T>G	c.T465A ali c.T465G	D155E
c.466G>A	c.G466A	A156T
c.466G>T	c.G466T	A156S
c.467C>T	c.C467T	A156V
c.471G>C ali c.471G>T	c.G471C ali 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



**Preglednica 2: Preglednica odzivnosti na zdravilo Galafold (migalastat)**

Sprememba nukleotida	Sprememba nukleotida	Sprememba proteinskega zapaliedja
c.520T>G	c.T520G	C174G
c.525C>G ali c.525C>A	c.C525G ali c.C525A	D175E
c.539T>G	c.T539G	L180W
c.540G>C ali c.540G>T	c.G540C ali c.G540T	L180F
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 ali c.561G>A ali c.561G>C	c.G561T ali c.G561A ali c.G561C	M187I
c.567G>C ali c.567G>T	c.G567C ali c.G567T	L189F
c.572T>A	c.T572A	L191Q
c.580A>G	c.A580G	T194A
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 ali c.609G>T	c.G609C ali c.G609T	E203D
c.610T>G	c.T610G	W204G
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>C	c.A647C	Y216S
c.647A>G	c.A647G	Y216C

**Preglednica 2: Preglednica odzivnosti na zdravilo Galafold (migalastat)**

Sprememba nukleotida	Sprememba nukleotida	Sprememba proteinskega zapaliedja
c.655A>C	c.A655C	I219L
c.656T>A	c.T656A	I219N
c.656T>C	c.T656C	I219T
c.659G>A	c.G659A	R220Q
c.659G>C	c.G659C	R220P
c.662A>C	c.A662C	Q221P
c.671A>C	c.A671C	N224T
c.671A>G	c.A671G	N224S
c.673C>G	c.C673G	H225D
c.682A>G	c.A682G	N228D
c.683A>G	c.A683G	N228S
c.687T>A ali c.687T>G	c.T687A ali 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 ali c.720G>T	c.G720C ali 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 ali c.729G>T	c.G729C ali 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 ali c.747C>A	c.C747G ali c.C747A	N249K
c.748C>A	c.C748A	Q250K
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 ali c.761-763del	c.760_762delGTT ali 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 ali c.772G>A	c.G772C ali 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

**Preglednica 2: Preglednica odzivnosti na zdravilo Galafold (migalastat)**

Sprememba nukleotida	Sprememba nukleotida	Sprememba proteinskega zapaliedja
c.788A>G	c.A788G	N263S
c.790G>T	c.G790T	D264Y
c.794C>T	c.C794T	P265L
c.800T>C	c.T800C	M267T
c.805G>A	c.G805A	V269M
c.806T>C	c.T806C	V269A
c.809T>C	c.T809C	I270T
c.810T>G	c.T810G	I270M
c.811G>A	c.G811A	G271S
c.[811G>A; 937G>T]	c.G811A/G937T	G271S/D313Y
c.812G>A	c.G812A	G271D
c.823C>G	c.C823G	L275V
c.827G>A	c.G827A	S276N
c.829T>G	c.T829G	W277G
c.831G>T ali c.831G>C	c.G831T ali c.G831C	W277C
c.832A>T	c.A832T	N278Y
c.835C>G	c.C835G	Q279E
c.838C>A	c.C838A	Q280K
c.840A>T ali c.840A>C	c.A840T ali 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 ali c.868A>T	c.A868C ali c.A868T	M290L
c.869T>C	c.T869C	M290T
c.870G>A ali c.870G>C ali c.870G>T	c.G870A ali c.G870C ali 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 ali c.886A>C	c.A886T ali c.A886C	M296L
c.887T>C	c.T887C	M296T
c.888G>A ali c.888G>T ali c.888G>C	c.G888A ali c.G888T ali c.G888C	M296I
c.893A>G	c.A893G	N298S
c.897C>G ali c.897C>A	c.C897G ali 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

**Preglednica 2: Preglednica odzivnosti na zdravilo Galafold (migalastat)**

Sprememba nukleotida	Sprememba nukleotida	Sprememba proteinskega zapaliedja
c.911G>C	c.G911C	S304T
c.919G>A	c.G919A	A307T
c.922A>G	c.A922G	K308E
c.924A>T ali c.924A>C	c.A924T ali c.A924C	K308N
c.925G>C	c.G925C	A309P
c.926C>T	c.C926T	A309V
c.928C>T	c.C928T	L310F
c.931C>G	c.C931G	L311V
c.935A>G	c.A935G	Q312R
c.936G>T ali c.936G>C	c.G936T ali 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 ali c.963G>T	c.G963C ali c.G963T	Q321H
c.964G>A	c.G964A	D322N
c.964G>C	c.G964C	D322H
c.966C>A ali c.966C>G	c.C966A ali 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 ali c.978G>T	c.G978C ali 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

**Preglednica 2: Preglednica odzivnosti na zdravilo Galafold (migalastat)**

Sprememba nukleotida	Sprememba nukleotida	Sprememba proteinskega zaporedja
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 ali c.1074G>C	c.G1074T ali c.G1074C	E358D
c.1076T>C	c.T1076C	I359T
c.1078G>A	c.G1078A	G360S
c.1078G>T	c.G1078T	G360C
c.1079G>A	c.G1079A	G360D
c.1082G>A	c.G1082A	G361E
c.1082G>C	c.G1082C	G361A
c.1084C>A	c.C1084A	P362T
c.1085C>T	c.C1085T	P362L
c.1087C>T	c.C1087T	R363C
c.1088G>A	c.G1088A	R363H
c.1102G>A	c.G1102A	A368T
c.1117G>A	c.G1117A	G373S
c.1124G>A	c.G1124A	G375E
c.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.1175G>C	c.G1175C	R392T
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

Mutacije, ki na zdravljenje z zdravilom Galafold niso odzivne, so navedene v preglednici 3.

NEZNANO v stolpcu „Sprememba proteinskega zaporedja“ pomeni, da sprememb proteinskega zaporedja, ki jih povzročajo mutacije, ni mogoče zlahka ugotoviti iz sprememb nukleotidov in jih je treba določiti eksperimentalno. V teh primerih vprašaji v oklepajih pomenijo, da spremembe še niso bile eksperimentalno potrjene in zato morda niso pravilne.

**Preglednica 3: Mutacije, ki na zdravilo Galafold (migalastat) niso odzivne**

Sprememba nukleotida	Sprememba nukleotida	Sprememba proteinskega zapaliedja
c.1A>C ali c.1A>T	c.A1C ali c.A1T	M1L
c.1A>G	c.A1G	M1V
c.2T>A	c.T2A	M1K
c.2T>C	c.T2C	M1T
c.2T>G	c.T2G	M1R
c.3G>A ali c.3G>T ali c.3G>C	c.G3A ali c.G3T ali 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 ali c.72G>A	c.G71A ali 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 ali c.132G>A	c.G131A ali c.G132A	W44X
c.132G>T ali c.132G>C	c.G132T ali 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 ali c.139T>A	c.T139C ali c.T139A	W47R
c.139T>G	c.T139G	W47G
c.140G>A ali c.141G>A	c.G140A ali G141A	W47X
c.140G>T	c.G140T	W47L
c.141G>C ali c.141G>T	c.G141C ali c.G141T	W47C
c.142G>A	c.G142A	E48K
c.144G>T ali c.144G>C	c.G144T ali c.G144C	E48D
c.145C>A	c.C145A	R49S

**Preglednica 3: Mutacije, ki na zdravilo Galafold (migalastat) niso odzivne**

Sprememba nukleotida	Sprememba nukleotida	Sprememba proteinskega zapaliedja
c.145C>G	c.C145G	R49G
c.145C>T	c.C145T	R49C
c.146G>C	c.G146C	R49P
c.146G>T	c.G146T	R49L
c.148T>C ali c.150C>G ali c.150C>A	c.T148C ali c.C150G ali c.C150A	F50L
c.149T>G	c.T149G	F50C
c.154T>A ali c.155G>C	c.T154A ali 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 ali c.167G>C	c.T166A ali c.G167C	C56S
c.166T>G	c.T166G	C56G
c.168C>A	c.C168A	C56X
c.187T>A ali c.188G>C	c.T187A ali c.G188C	C63S
c.187T>C	c.T187C	C63R
c.188G>A	c.G188A	C63Y
c.194G>C (domnevno mesto spajanja)	c.G194C (domnevno mesto spajanja)	NEZNANO (S65T)
c.194G>T (domnevno mesto spajanja)	c.G194T (domnevno mesto spajanja)	NEZNANO (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 ali c.228G>A ali c.228G>T	c.G228C ali c.G228A ali c.G228T	M76I
c.233C>G ali c.233C>A	c.C233G ali c.C233A	S78X
c.235G>T	c.G235T	E79X
c.241T>C ali c.241T>A	c.T241C ali c.T241A	W81R
c.242G>A ali c.243G>A	c.G242A ali c.G243A	W81X
c.242G>C	c.G242C	W81S
c.243G>T ali c.243G>C	c.G243T ali 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 ali c.258T>A	c.T258G ali c.T258A	Y86X
c.262T>G	c.T262G	Y88D
c.266T>A	c.T266A	L89H
c.266T>C	c.T266C	L89P

**Preglednica 3: Mutacije, ki na zdravilo Galafold (migalastat) niso odzivne**

Sprememba nukleotida	Sprememba nukleotida	Sprememba proteinskega zapaliedja
c.266T>G	c.T266G	L89R
c.268T>C	c.T268C	C90R
c.269G>A	c.G269A	C90Y
c.270C>A	c.C270A	C90X
c.274G>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 ali c.279C>A	c.C279G ali c.C279A	D93E
c.280T>A ali c.281G>C	c.T280A ali 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 ali c.285G>A	c.G284A ali c.G285A	W95X
c.284G>C	c.G284C	W95S
c.284G>T	c.G284T	W95L
c.285G>T ali c.285G>C	c.G285T ali c.G285C	W95C
c.295C>T	c.C295T	Q99X
c.299G>A	c.G299A	R100K
c.299G>C	c.G299C	R100T
c.305C>G ali c.305C>A	c.C305G ali 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 ali c.369T>A	c.T369G ali 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



**Preglednica 3: Mutacije, ki na zdravilo Galafold (migalastat) niso odzivne**

Sprememba nukleotida	Sprememba nukleotida	Sprememba proteinskega zapaliedja
c.383G>T	c.G383T	G128V
c.386T>C	c.T386C	L129P
c.388A>G	c.A388G	K130E
c.389A>G	c.A389G	K130R
c.392T>A	c.T392A	L131Q
c.392T>C	c.T392C	L131P
c.394G>A ali c.394G>C	c.G394A ali 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 ali c.402T>A	c.T402G ali c.T402A	Y134X
c.406G>C	c.G406C	D136H
c.406G>T	c.G406T	D136Y
c.412G>A ali c.412G>C	c.G412A ali 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 ali c.439G>C	c.G439A ali c.G439C	G147R
c.440G>A	c.G440A	G147E
c.442A>C ali c.444T>A ali c.444T>G	c.A442C ali c.T444A ali c.T444G	S148R
c.443G>A	c.G443A	S148N
c.453C>G ali c.453C>A	c.C453G ali c.C453A	Y151X
c.456C>A ali c.456C>G	c.C456A ali c.C456G	Y152X
c.463G>C	c.G463C	D155H
c.467C>A	c.C467A	A156D
c.469C>T	c.C469T	Q157X
c.484T>C ali c.484T>A	c.T484C ali c.T484A	W162R
c.485G>A ali c.486G>A	c.G485A ali c.G486A	W162X
c.485G>T	c.G485T	W162L
c.486G>C ali c.486G>T	c.G486C ali 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 ali c.504A>T	c.A504C ali c.A504T	K168N

**Preglednica 3: Mutacije, ki na zdravilo Galafold (migalastat) niso odzivne**

Sprememba nukleotida	Sprememba nukleotida	Sprememba proteinskega zapaliedja
c.508G>A	c.G508A	D170N
c.508G>C	c.G508C	D170H
c.509A>G	c.A509G	D170G
c.509A>T	c.A509T	D170V
c.511G>C	c.G511C	G171R
c.511G>T	c.G511T	G171C
c.512G>A	c.G512A	G171D
c.514T>A ali c.515G>C	c.T514A ali 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 ali c.519C>G	c.C519A ali c.C519G	Y173X
c.522T>A	c.T522A	C174X
c.523G>A	c.G523A	D175N
c.530T>A	c.T530A	L177X
c.547G>A (domnevno mesto spajanja)	c.G547A (domnevno mesto spajanja)	NEZNANO (G183S)
c.548G>T	c.G548T	G183V
c.550T>G	c.T550G	Y184D
c.552T>A ali c.552T>G	c.T552A ali 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 ali c.588A>C	c.A588T ali 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 ali c.610T>A	c.T610C ali c.T610A	W204R
c.611G>A ali c.612G>A	c.G611A ali c.G612A	W204X
c.612G>T ali c.612G>C	c.G612T ali 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 (domnevno mesto spajanja)	c.G639A (domnevno mesto spajanja)	NEZNANO
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 ali c.648T>G	c.T648A ali c.T648G	Y216X
c.658C>T	c.C658T	R220X
c.661C>T	c.C661T	Q221X
c.666C>A ali c.666C>G	c.C666A ali c.C666G	Y222X
c.667T>A ali c.668G>C	c.T667A ali c.G668C	C223S

**Preglednica 3: Mutacije, ki na zdravilo Galafold (migalastat) niso odzivne**

Sprememba nukleotida	Sprememba nukleotida	Sprememba proteinskega zapaliedja
c.667T>C	c.T667C	C223R
c.667T>G	c.T667G	C223G
c.668G>A	c.G668A	C223Y
c.668G>T	c.G668T	C223F
c.670A>G	c.A670G	N224D
c.674A>G	c.A674G	H225R
c.676T>C ali c.676T>A	c.T676C ali c.T676A	W226R
c.677G>A ali c.678G>A	c.G677A ali c.G678A	W226X
c.678G>T ali c.678G>C	c.G678T ali c.G678C	W226C
c.679C>T	c.C679T	R227X
c.680G>A	c.G680A	R227Q
c.680G>C	c.G680C	R227P
c.680G>T	c.G680T	R227L
c.688G>A	c.G688A	A230T
c.691G>A	c.G691A	D231N
c.691G>T	c.G691T	D231Y
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>G	c.A701G	D234G
c.701A>T	c.A701T	D234V
c.702T>G ali c.702T>A	c.T702G ali c.T702A	D234E
c.704C>A	c.C704A	S235Y
c.704C>G	c.C704G	S235C
c.704C>T	c.C704T	S235F
c.706T>C ali c.706T>A	c.T706C ali c.T706A	W236R
c.706T>G	c.T706G	W236G
c.707G>A ali c.708G>A	c.G707A ali c.G708A	W236X
c.707G>T	c.G707T	W236L
c.708G>C ali c.708G>T	c.G708C ali c.G708T	W236C
c.712A>C ali c.714T>A ali c.714T>G	c.A712C ali c.T714A ali c.T714G	S238R
c.718A>T	c.A718T	K240X
c.734G>A ali c.735G>A	c.G734A ali 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 ali c.778G>A	c.G778C ali c.G778A	G260R
c.782G>A	c.G782A	G261D
c.782G>T	c.G782T	G261V
c.784T>A ali c.784T>C	c.T784A ali c.T784C	W262R
c.785G>A ali c.786G>A	c.G785A ali c.G786A	W262X
c.785G>T	c.G785T	W262L
c.786G>C ali c.786G>T	c.G786C ali c.G786T	W262C
c.789T>A ali c.789T>G	c.T789A ali c.T789G	N263K

**Preglednica 3: Mutacije, ki na zdravilo Galafold (migalastat) niso odzivne**

Sprememba nukleotida	Sprememba nukleotida	Sprememba proteinskega zapaliedja
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
c.797A>G	c.A797G	D266G
c.797A>T	c.A797T	D266V
c.798T>A ali c.798T>G	c.T798A ali c.T798G	D266E
c.800T>G	c.T800G	M267R
c.801G>A (domnevno mesto spajanja)	c.G801A (domnevno mesto spajanja)	NEZNANO (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 ali c.816C>G	c.C816A ali c.C816G	N272K
c.817T>C ali c.819T>A ali c.819T>G	c.T817C ali c.T819A ali 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 ali c.831G>A	c.G830A ali c.G831A	W277X
c.834T>G ali c.834T>A	c.T834G ali 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 ali c.837G>T	c.G837C ali 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 ali c.859T>A	c.T859C ali c.T859A	W287R
c.859T>G	c.T859G	W287G
c.860G>A ali c.861G>A	c.G860A ali c.G861A	W287X

**Preglednica 3: Mutacije, ki na zdravilo Galafold (migalastat) niso odzivne**

Sprememba nukleotida	Sprememba nukleotida	Sprememba proteinskega zapaliedja
c.861G>C ali c.861G>T	c.G861C ali 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
c.878C>A	c.C878A	P293H
c.878C>T	c.C878T	P293L
c.881T>G ali c.881T>A	c.T881G ali c.T881A	L294X
c.890C>G	c.C890G	S297C
c.890C>T	c.C890T	S297F
c.892A>C	c.A892C	N298H
c.894T>G ali c.894T>A	c.T894G ali 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 ali c.960T>A	c.T960G ali 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 ali c.982G>C	c.G982A ali 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 ali c.1018T>A	c.T1018C ali c.T1018A	W340R
c.1019G>A ali c.1020G>A	c.G1019A ali c.G1020A	W340X
c.1019G>C	c.G1019C	W340S

**Preglednica 3: Mutacije, ki na zdravilo Galafold (migalastat) niso odzivne**

Sprememba nukleotida	Sprememba nukleotida	Sprememba proteinskega zapaliedja
c.1021G>A	c.G1021A	E341K
c.1021G>T	c.G1021T	E341X
c.1022A>G	c.A1022G	E341G
c.1023A >C ali c.1023A>T	c.A1023C ali c.A1023T	E341D
c.1024C>G	c.C1024G	R342G
c.1024C>T	c.C1024T	R342X
c.1025G>A	c.G1025A	R342Q
c.1025G>C	c.G1025C	R342P
c.1025G>T	c.G1025T	R342L
c.1031T>C	c.T1031C	L344P
c.1034C>G ali c.1034C>A	c.C1034G ali c.C1034A	S345X
c.1042G>C	c.G1042C	A348P
c.1045T>C ali c.1045T>A	c.T1045C ali c.T1045A	W349R
c.1046G>A ali c.1047G>A	c.G1046A ali 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 ali c.1065C>G	c.C1065A ali 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 ali c.1081G>C	c.G1081A ali c.G1081C	G361R
c.1081G>T	c.G1081T	G361X
c.1088G>C	c.G1088C	R363P
c.1095T>A ali c.1095T>G	c.T1095A ali 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 ali c.1149C>G ali c.1149C>A	c.T1147C ali c.C1149G ali 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

**Preglednica 3: Mutacije, ki na zdravilo Galafold (migalastat) niso odzivne**

Sprememba nukleotida	Sprememba nukleotida	Sprememba proteinskega zapaliedja
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 ali c.1197G>A	c.G1196A ali c.G1197A	W399X
c.1196G>C	c.G1196C	W399S
c.1202C>G ali c.1202C>A	c.C1202G ali c.C1202A	S401X
c.1215T>A	c.T1215A	S405R
c.1217A>G	c.A1217G	H406R
c.1219A>G	c.A1219G	I407V
c.1220T>A	c.T1220A	I407K
c.1220T>G	c.T1220G	I407R
c.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_G28delifs*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

**Preglednica 3: Mutacije, ki na zdravilo Galafold (migalastat) niso odzivne**

Sprememba nukleotida	Sprememba nukleotida	Sprememba proteinskega zapaliedja
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
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.205_207del
c.614delC	c.614delC	p.P205Lfs*34
c.618_619del	c.618_619del	p.L206fs*24
c.621dupT	c.621dupT	p.M208Yfs*24
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



**Preglednica 3: Mutacije, ki na zdravilo Galafold (migalastat) niso odzivne**

Sprememba nukleotida	Sprememba nukleotida	Sprememba proteinskega zapaliedja
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.247ins3
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
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	NEZNANO
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

**Preglednica 3: Mutacije, ki na zdravilo Galafold (migalastat) niso odzivne**

Sprememba nukleotida	Sprememba nukleotida	Sprememba proteinskega zapaliedja
c.1017_1020delins24	c.1017_1020delins24	p.V339fs*7
c.1017_1027del	c.1017_1027del	p.V339fs*5
c.1021delG	c.1021delG	p.E341Nfs*6
c.1025delG	c.1025delG	p.R342Hfs*5
c.1028delC	c.1028delC	p.343Lfs*3
c.1029_1030delTC	c.1029_1030delTC	p.P343fs*29
c.1030_1031insT	c.1030_1031insT	p.L344fs*30
c.1033_1034del	c.1033_1034del	p.S345Rfs*28
c.1037delG	c.1037delG	p.G346Afs*1
c.1040dupT	c.1040dupT	p.L347Ffs*27
c.1041dupA	c.1041dupA	p.L347fs*27
c.1042dupG	c.1042dupG	p.A348Gfs*26
c.1043_1044insG	c.1043_1044insG	p.A348fs*26
c.1049delC	c.1049delC	p.A350Vfs*1
c.1055_1056delCT	c.1055_1056delCT	p.A352Dfs*20
c.1055_1057dup	c.1055_1057dup	p.353insT
c.1057_1058del	c.1057_1058del	p.M353Dfs*20
c.1072_1074del	c.1072_1074del	p.358delE
c.1074_1075del	c.1074_1075del	p.E358Dfs*15
c.1077delT	c.1077delT	p.I359Mfs*31
c.1081_1100del	c.1081_1100del	p.G360fs*7
c.1086_1098del	c.1086_1098del	p.P362fs*24
c.1088delG	c.1088delG	p.R363Pfs*27
c.1091_1092del	c.1091_1092del	p.S364Lfs*9
c.1093dupT	c.1093dupT	p.Y365Lfs*9
c.1095delT	c.1095delT	p.Y365X
c.1096_1100del	c.1096_1100del	p.Y365fs*7
c.1102delG	c.1102delG	p.A368Qfs*21
c.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

**Preglednica 3: Mutacije, ki na zdravilo Galafold (migalastat) niso odzivne**

Sprememba nukleotida	Sprememba nukleotida	Sprememba proteinskega zapaliedja
c.1202dupC	c.1202dupC	p.R402Kfs*48
c.1208delT	c.1208delT	p.L403X
c.1208ins21	c.1208ins21	NEZNANO
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
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	NEZNANO
g.2934_6378del	c.194+1561_370-891del	NEZNANO (E66_Y123del; del Exon2?)
g.2979_6442del	c.194+1606_369+1174del	NEZNANO (E66_Y123del; del Exon2)
g.3260_6410del	c.194+1887_370-859del	NEZNANO (E66_Y123del; del Exon2?)
g.3396_6012del	c.194+2023_370-1257del	NEZNANO (E66_Y123del; del Exon2?)
g.3422_6041delinsCG	c.194+2049_369+773del2620insCG	NEZNANO
g.5052_5079del28	g.5052_5079del28	NEZNANO
g.5106_5919delins231	c.207_369+651del814ins231	NEZNANO (del Exon2?)
g.5271_9366del4096insT	c.369+3_639+954del3129insT	NEZNANO (del Exon3 in 4?)
g.6009_9741del	c.369+741_640-390del	NEZNANO (del Exon3 in 4?)
g.6547_9783del	c.369+1279_640-348del	NEZNANO (del Exon3 in 4?)
g.6736_11545del	c.370-533_c.1290+277del	NEZNANO (del Exon3_7?)
g.7086_7487del	c.370-183_547+41del	NEZNANO (del Exon3?)
g.[10237_11932del; 11933_12083inv; 12084_12097del]	g.10237_11932del/11933_12083inv/12084_12097del	NEZNANO
g.>5.5kbdel v 3'UTR	c.?_?del	NEZNANO (delExon3_3'UTR?)
g.?_?del	c.?_?	NEZNANO (del Exon1_2?)
g.?_?del	c.195-?_547+?del	NEZNANO (del Exon2_3?)
g.?_?del	c.?_?del	NEZNANO (del Exon5_7?)
g.?_?dup	c.?_?dup	NEZNANO (Exon2_4dup?)

**Preglednica 3: Mutacije, ki na zdravilo Galafold (migalastat) niso odzivne**

Sprememba nukleotida	Sprememba nukleotida	Sprememba proteinskega zapaliedja
IVS1+2T>C	c.194+2T>C	NEZNANO
IVS1+39delAT	c.194+39delAT	NEZNANO
IVS1-1G>A	c.195-1G>A	NEZNANO
IVS1-1G>T	c.195-1G>T	NEZNANO
IVS1-2A>G	c.195-2A>G	NEZNANO
IVS1-2A>G; IVS1-49T>C	c.195-2A>G/195-49T>C	NEZNANO
IVS2+1G>A	c.369+1G>A	NEZNANO
IVS2+1G>T	c.369+1G>T	NEZNANO
IVS2+2T>G	c.369+2T>G	NEZNANO
IVS2-2A>G	c.370-2A>G	NEZNANO
IVS3+1G>A	c.547+1G>A	NEZNANO
IVS3+1G>C	c.547+1G>C	NEZNANO
IVS3+1G>T	c.547+1G>T	NEZNANO
IVS3-1G>A	c.548-1G>A	NEZNANO
IVS3-1G>C	c.548-1G>C	NEZNANO
IVS3-1G>T	c.548-1G>T	NEZNANO
IVS3-2A>G	c.548-2A>G	NEZNANO
IVS3-162A>T	c.548-162A>T	NEZNANO
IVS4+1G>A	c.639+1G>A	NEZNANO
IVS4+1G>C	c.639+1G>C	NEZNANO
IVS4+4A>T	c.639+4A>T	NEZNANO
IVS4+861C>T	c.639+861C>T	NEZNANO
IVS4+919G>A	c.639+919G>A	NEZNANO
IVS4-1G>A	c.640-1G>A	NEZNANO
IVS4-1G>T	c.640-1G>T	NEZNANO
IVS4-2A>T	c.640-2A>T	NEZNANO
IVS4-3C>G	c.640-3C>G	NEZNANO
IVS4-4A>C	c.640-4A>C	NEZNANO
IVS4-11T>A	c.640-11T>A	NEZNANO
IVS4-859C>T	c.640-859C>T	NEZNANO
IVS5+1G>T	c.801+1G>T	NEZNANO
IVS5+2T>C	c.801+2T>C	NEZNANO
IVS5+3A>G	c.801+3A>G	NEZNANO
IVS5+3A>T	c.801+3A>T	NEZNANO
IVS5+4A>G	c.801+4A>G	NEZNANO
IVS5-2A>G	c.802-2A>G	NEZNANO
IVS6+1G>T	c.999+1G>T	NEZNANO
IVS6+2T>C	c.999+2T>C	NEZNANO
IVS6-1G>A	c.1000-1G>A	NEZNANO
IVS6-1G>C	c.1000-1G>C	NEZNANO
IVS6-2A>G	c.1000-2A>G	NEZNANO
IVS6-2A>T	c.1000-2A>T	NEZNANO
IVS6-10G>A; IVS6-22C>T	c.1000-10G>A/1000-22C>T	NEZNANO

NP GAL 0719

Vse mutacije niso bile preizkušene.

## Farmakodinamični učinki

Zdravljenje z zdravilom Galafold je v farmakodinamičnih preskušanjih faze 2 pri večini bolnikov na splošno povečalo aktivnost endogenega  $\alpha$ -Gal A v levkocitih, pa tudi v koži in ledvicah. Pri bolnikih z odzivnimi mutacijami so se ravni GL-3 v urinu in ledvičnih intersticijskih kapilarah večinoma znižale.

## Klinična učinkovitost in varnost

Klinična učinkovitost in varnost zdravila Galafold sta bili ocenjeni v dveh ključnih preskušanjih faze 3 in v dveh odprtih podaljšanih preskušanjih. Vsi bolniki so prejeli priporočeni odmerek 123 mg zdravila Galafold vsak drugi dan.

Prvo preskušanje faze 3 (ATTRACT) je bilo randomizirano odprto aktivno primerjalno preskušanje, ki je ocenilo učinkovitost in varnost zdravila Galafold v primerjavi z encimskim nadomestnim zdravljenjem (ERT, *enzyme replacement therapy*) (agalzidaza beta, agalzidaza alfa) pri 52 bolnikih in bolnicah s Fabryjevo boleznijo, ki so pred sodelovanjem v preskušanju prejeli ERT in imajo odzivne mutacije (preskušanje s predhodnim ERT). Študija je bila oblikovana v dveh obdobjih. V prvem obdobju (18 mesecev) so bolniki, ki so bili zdravljeni z ERT, prešli z ERT na zdravilo Galafold ali pa so nadaljevali z zdravljenjem z ERT. V drugem obdobju je potekalo neobvezno odprto 12-mesečno podaljšanje, v katerem so vsi bolniki prejeli zdravilo Galafold.

Drugo preskušanje faze 3 (FACETS) je bilo 6-mesečno randomizirano dvojno slepo s placebom kontrolirano preskušanje (do konca 6. meseca) z 18-mesečnim odprtim obdobjem za oceno učinkovitosti in varnosti zdravila Galafold pri 50 bolnikih in bolnicah s Fabryjevo boleznijo, ki še niso prejeli ERT ali pa so se že zdravili z ERT in so z zdravljenjem prenehali pred vsaj 6 meseci in imajo odzivne mutacije (preskušanje brez predhodnega ERT).

Prvo odprto podaljšano preskušanje (AT1001-041) je vključevalo bolnike iz študij 2. faze in 3. faze in je že zaključeno. Povprečen obseg izpostavljenosti odmerku zdravila Galafold, ki je bil dan v promet, torej 123 mg vsak drugi dan, je bil pri bolnikih, ki so zaključili študijo AT1001-041, 3,57 ( $\pm$  1,23) let ( $n = 85$ ). Največja izpostavljenost je znašala 5,6 let.

Drugo odprto podaljšano preskušanje (AT1001-042) je vključevalo bolnike, ki so bili preusmerjeni tako iz odprte podaljšane študije AT1001-041, kot tudi neposredno iz študije 3. faze ATTRACT, in še vedno poteka.

## *Delovanje ledvic*

Pri preskušanju s predhodnim ERT je delovanje ledvic ostalo stabilno do 18 mesecev od začetka zdravljenja z zdravilom Galafold. Srednja letna stopnja spremembe  $eGFR_{CKD-EPI}$  je bila v skupini, zdravljeni z zdravilom Galafold,  $-0,40$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (95-% CI:  $-2,272, 1,478$ ;  $n = 34$ ), v skupini, zdravljeni z ERT, pa  $-1,03$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (95-% CI:  $-3,636, 1,575$ ;  $n = 18$ ). Pri bolnikih, ki so bili 30 mesecev zdravljeni z zdravilom Galafold, je bila srednja letna stopnja spremembe  $eGFR_{CKD-EPI}$   $-1,72$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (95-% CI:  $-2,653, -0,782$ ;  $n = 31$ ).

Pri preskušanju brez predhodnega ERT in odprtem podaljšanem preskušanju je delovanje ledvic ostalo stabilno do 5 let od začetka zdravljenja z zdravilom Galafold. Po povprečno 3,4 letih zdravljenja je bila srednja letna stopnja spremembe  $eGFR_{CKD-EPI}$   $-0,74$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (95-% CI:  $-1,89, 0,40$ ;  $n = 41$ ). V začetnem 6-mesečnem s placebom nadzorovanem obdobju niso bile ugotovljene nobene klinično pomembne razlike.

## *Indeks mase levega prekata (LVMI, Left Ventricular Mass index)*

V preskušanju s predhodnim ERT se je po 18-mesečnem zdravljenju z zdravilom Galafold LVMI statistično značilno zmanjšal ( $p < 0,05$ ). Na začetku zdravljenja je bila vrednost v skupini, ki je prejela zdravilo Galafold,  $95,3$  g/m<sup>2</sup>, v skupini, ki je prejela zdravljenje ERT, pa  $92,9$  g/m<sup>2</sup>. V 18. mesecu je povprečna sprememba indeksa LVMI od začetka zdravljenja za zdravilo Galafold znašala  $-6,6$  (95-% CI:  $-11,0, -2,1$ ;  $n = 31$ ), za zdravljenje ERT pa  $-2,0$  (95-% CI:  $-11,0, 7,0$ ;  $n = 13$ ).

Pri bolnikih s hipertrofijo levega prekata (ženske z izhodišnim LVMi > 95 g/m<sup>2</sup> in moški z izhodišnim LVMi > 115 g/m<sup>2</sup>) se je LVMi (g/m<sup>2</sup>) od začetka zdravljenja do 18. meseca pri mialastatu spremenil za -8,4 (95-% CI: -15,7, 2,6; n = 13) in pri ERT za 4,5 (95-% CI: -10,7, 18,4; n = 5). Po 30-mesečnem zdravljenju z zdravilom Galafold je bila srednja sprememba od izhodišnega LVMi -3,8 (95-% CI: -8,9, 1,3; n = 28), pri bolnikih z hipertrofijo levega prekata pa je bila srednja sprememba od izhodišnega LVMi -10,00 (95-% CI: -16,6, -3,3; n = 10).

Pri preskušanju brez predhodnega ERT je zdravilo Galafold povzročilo statistično značilno zmanjšanje LVMi ( $p < 0,05$ ); srednja sprememba od izhodišnega LVMi v 18. do 24. mesecu je bila -7,7 (95-% CI: -15,4, -0,01; n = 27). Po sledenju v odprtem podaljšanem preskušanju je bila srednja sprememba od izhodišnega LVMi v 36. mesecu -8,3 (95-% CI: -17,1, 0,4; n = 25), v 48. mesecu pa -9,1 (95-% CI: -20,3, 2,0; n = 18). Srednja sprememba od izhodišnega LVMi v 18. do 24. mesecu pri bolnikih s hipertrofijo levega prekata v izhodišču (ženske z izhodišnim LVMi > 95 g/m<sup>2</sup>, moški z izhodišnim LVMi > 115 g/m<sup>2</sup>) je bila -18,6 (95-% CI: -38,2, 1,0; n = 8). Po sledenju v odprtem podaljšanem preskušanju je bila srednja sprememba od izhodišnega LVMi pri bolnikih s hipertrofijo levega prekata v izhodišču v 36. mesecu -30,0 (95-% CI: -57,9, -2,2; n = 4), v 48. mesecu pa -33,1 (CI: -60,9, -5,4; n = 4). V začetnem šestmesečnem s placebom nadzorovanem obdobju niso bile ugotovljene nobene klinično pomembne razlike glede LVMi.

#### *Substrat bolezni*

Pri preskušanju s predhodnim ERT se je pri bolnikih z odzivnimi mutacijami, ki so bili med izvajanjem študije 30 mesecev zdravljeni z zdravilom Galafold, plazemska koncentracija lizo-Gb<sub>3</sub> nekoliko povečala, a je ostala nizka. Prav tako je plazemska koncentracija lizo-Gb<sub>3</sub> ostala nizka pri bolnikih, zdravljenih z ERT do 18 mesecev.

Pri preskušanju brez predhodnega ERT se je pri bolnikih z odzivnimi mutacijami ob uporabi zdravila Galafold plazemska koncentracija lizo-Gb<sub>3</sub> statistično značilno zmanjšala, prav tako je bilo manj vključkov GL-3 v intersticijskih kapilarah ledvic. Pri bolnikih, ki so bili v fazi 1 randomizirani na zdravilo Galafold, se je srednje odlaganje GL-3 v intersticijskih kapilarah v 6. mesecu v primerjavi s placebom (+0,07 ± 0,13; +14 %) statistično značilno bolj zmanjšalo (±SEM) (-0,25 ± 0,10; -39 %) ( $p = 0,008$ ). Pri bolnikih, ki so bili v fazi 1 randomizirani na placebo in so na zdravilo Galafold prešli v 6. mesecu (faza 2), je bilo vključkov GL-3 v intersticijskih kapilarah v 12. mesecu prav tako statistično značilno manj (-0,33 ± 0,15; -58 %) ( $p = 0,014$ ). Kvalitativno je bilo zmanjšanje ravni GL-3 v 12 mesecih zdravljenja z zdravilom Galafold ugotovljeno pri različnih tipih ledvičnih celic: podocitih, mezangijskih celicah in glomerulnih endoteljskih celicah.

#### *Sestavljeni klinični izidi*

Pri preskušanju s predhodnim ERT je analiza sestavljenega kliničnega izida sestavljena iz renalnih, kardialnih in cerebrovaskularnih dogodkov ali smrti pokazala, da je bila pogostnost dogodkov v skupini, ki je bila zdravljena z zdravilom Galafold, 29 %, v primerjavi s skupino bolnikov, zdravljenih z ERT več kot 18 mesecev, kjer je bila pogostnost dogodkov 44 %. Pogostnost dogodkov je bila pri bolnikih, ki so bili več kot 30 mesecev zdravljeni z zdravilom Galafold (32 %), podobna kot pri bolnikih, ki so bil zdravljeni več kot 18 mesecev.

#### *Izid po poročanju bolnikov – lestvica za oceno gastrointestinalnih simptomov*

Pri preskušanju brez predhodnega ERT so analize lestvice za oceno gastrointestinalnih simptomov pokazale, da je bilo zdravljenje z zdravilom Galafold povezano s statistično značilnim ( $p < 0,05$ ) izboljšanjem v primerjavi s placebom na področju diareje od izhodišča do 6. meseca ter na področju refluxa pri bolnikih s simptomi v izhodišču. V odprtem podaljšanju je bilo statistično značilno ( $p < 0,05$ ) izboljšanje od izhodišča ugotovljeno na področju diareje in dispepsije, s trendom izboljšanja na področju konstipacije.

## Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Galafold za eno ali več podskupin pediatrične populacije pri zdravljenju Fabryjeve bolezni (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

### Absorpcija

Absolutna biološka uporabnost (AUC) enkratnega peroralnega odmerka 150 mg migalastatijevega klorida ali enkratne dnevne 150-mg intravenske infuzije je bila približno 75 %. Čas do najvišje plazemske koncentracije po enkratnem peroralnem odmerku 150 mg raztopine migalastatijevega klorida je bil približno 3 ure. Plazemska izpostavljenost migalastatu ( $AUC_{0-\infty}$ ) in  $C_{max}$  sta pri peroralnih odmerkih migalastatijevega klorida od 50 mg do 1 250 mg pokazala odmerku sorazmeren porast.

Pri migalastatu, vzetem z maščobno bogatim obrokom ali 1 uro pred maščobno bogatim ali lahkim obrokom ali 1 uro po lahkem obroku, sta se v primerjavi z jemanjem na prazen želodec pomembno zmanjšali srednja celotna izpostavljenost migalastatu ( $AUC_{0-\infty}$ ), in sicer za 37 do 42 %, ter srednja najvišja izpostavljenost migalastatu ( $C_{max}$ ), in sicer za 15 do 40 %. Glejte poglavje 4.2.

### Porazdelitev

Pri zdravih prostovoljcih je volumen porazdelitve migalastata ( $V_z/F$ ) po naraščajočih enkratnih peroralnih odmerkih (25–675 mg migalastatijevega klorida) segal od 77 do 133 litrov, kar presega celotno količino vode v telesu (42 litrov) in pomeni, da se je zdravilo dobro razporedilo v tkivih. Po aplikaciji [ $^{14}C$ ]-migalastatijevega klorida v koncentracijskem razponu od 1 do 100  $\mu M$  ni bilo zaznavne vezave na plazemske proteine.

### Biotransformacija

Po podatkih raziskav *in vivo* je migalastat substrat za encim UGT. Na ta način se ga iz telesa odstrani manjši del. Migalastat *in vitro* ni substrat za P-glikoprotein (P-gP). Malo verjetno je, da bi bil migalastat udeležen v interakcijah med zdravili v povezavi s citokromom P450. Farmakokinetično preskušanje s 150 mg [ $^{14}C$ ]-migalastat HCl pri zdravih moških prostovoljcih je pokazalo, da so 99 % radioaktivno označenega odmerka v plazmi predstavljali nespremenjen migalastat (77 %) in trije dehidrogenirani z O-glukuronidom konjugirani presnovki, M1 do M3 (13 %). Približno 9 % celotne radioaktivnosti je ostalo nepripisane.

### Izločanje

Farmakokinetično preskušanje s 150 mg [ $^{14}C$ ]-migalastatijevega klorida pri zdravih moških prostovoljcih je pokazalo, da se je približno 77 % radioaktivno označenega odmerka izločilo v urinu, od tega se je 55 % izločilo kot nespremenjeni migalastat, 4 % pa kot kombinacija presnovkov M1, M2 in M3. Približno 5 % celotne radioaktivnosti se je izločilo kot nepripisane sestavine. Približno 20 % celotnega radioaktivno označenega odmerka se je izločilo z blatom, pri čemer je bil nespremenjeni migalastat edina izmerjena sestavina.

Pri očistku ( $CL/F$ ) ni bil po dajanju enkratnih naraščajočih peroralnih odmerkov (25–675 mg migalastatijevega klorida) prepoznan noben trend. Pri odmerku 150 mg je bil  $CL/F$  približno 11 do 14 l/h. Po aplikaciji enakih odmerkov je bil srednji razpolovni čas odstranjevanja iz telesa ( $t_{1/2}$ ) približno od 3 do 5 ur.

## Posebne skupine bolnikov

### Bolniki z okvaro ledvic

Zdravilo Galafold ni bilo raziskano pri bolnikih s Fabryjevo boleznijo, pri katerih je GFR nižja od 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. V študiji s enkratnim odmerkom zdravila Galafold pri bolnikih, ki nimajo Fabryjeve bolezni in imajo različno stopnjo ledvične insuficience, se je pri osebah s hudo okvaro ledvic (GFR > 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) izpostavljenost povečala za 4,3-krat.

### Bolniki z okvaro jeter

Pri osebah z oslabljenim delovanjem jeter študije niso bile izvedene. Glede na poti presnove in izločanja ni pričakovati, da bi oslABLJENO delovanje jeter lahko vplivalo na farmakokinetiko migalastata.

### Starejši (> 65 let)

Klinične študije zdravila Galafold so vključile majhno število bolnikov, starih 65 let ali več. Učinek starosti so vrednotili s populacijsko farmakokinetično analizo plazemskega očistka migalastata pri populaciji, ki še ni prejela ERT. Razlika v očistku pri bolnikih s Fabryjevo boleznijo, starih 65 let ali več, in mlajših od 65 let, je znašala 20 %, kar ni klinično pomembno.

## Spol

Farmakokinetične lastnosti migalastata se med spoloma niso pomembno razlikovale niti pri zdravih prostovoljcih niti pri bolnikih s Fabryjevo boleznijo.

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Predklinične študije s enkratnimi in ponavljajočimi odmerki niso pokazale nobene posebne nevarnosti za ljudi, povezane z zdravljenjem z migalastatom, razen prehodne in v celoti reverzibilne neplodnosti pri podganjih samcih. Neplodnost pri zdravljenju z migalastatom je bila ugotovljena ob klinično relevantni izpostavitvi. Učinek na plodnost je popolnoma prešel po 4 tednih od prenehanja dajanja zdravila. Ugotovitve so bile podobne tudi v predkliničnih študijah po dajanju drugih iminosladkorjev. V študiji embriofetalne toksičnosti pri kuncih so bile ugotovljene embriofetalna smrt, znižanje povprečne mase plodov, zapoznela osifikacija in nekoliko pogostejše manjše skeletne nepravilnosti, vendar le pri odmerkih, povezanih z maternalno toksičnostjo.

V 104-tedenski študiji kancerogenosti pri podganah se je pri 19-krat višjem odmerku od izpostavljenosti (AUC) pri klinično učinkovitem odmerku povečala incidenca adenomov pankreasnih otočkov. To je pri *ad libitum* hranjenih podganjih samcih pogost spontani tumor. V odsotnosti podobnih ugotovitev pri samicah, ugotovitev v bateriji za genotoksičnost in študiji kancerogenosti pri miših Tg.rasH2 ter v odsotnosti preneoplastičnih pankreatičnih pojavov pri glodavcih in opicah se šteje, da ugotovitev pri podganjih samcih ni povezana z zdravljenjem, njena relevantnost za ljudi pa ni znana.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### Vsebina kapsule

predgelirani škrob (koruzni)  
magnezijev stearat

#### Ovoj kapsule

želatina  
titanov dioksid (E171)



indigotin (E132)

Črnilo

šelak

črni železov oksid

kalijev hidroksid

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

## **6.3 Rok uporabnosti**

4 leta

## **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

## **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Pretisni omot iz PVC/PCTFE/PVC/Al.

Velikost pakiranja: 14 kapsul.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Amicus Therapeutics UK Ltd  
Phoenix House,  
Oxford Road,  
Tatling End,  
Gerrards Cross,  
Buckinghamshire  
SL9 7AP  
Velika Britanija  
tel. +44 1753 888 567  
faks +44 1753 437 192  
e-pošta [info@amicusrx.co.uk](mailto:info@amicusrx.co.uk)

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EU/1/15/1082/001

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

26. maj 2016

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

DD. mesec LLLL

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **PRILOGA II**

- A. IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

## **A. IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**

Ime in naslov izdelovalca (izdelovalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

Almac Pharma Services (Ireland) Limited  
Finnabair Industrial Estate  
Dundalk, Co. Louth  
A91 P9KD  
Irska

## **B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

## **C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

### **• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznam EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo redno posodobljeno poročilo o varnosti zdravila za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

## **D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

### **• Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

## **A. OZNAČEVANJE**

## PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

### ZUNANJA ŠKATLA

#### 1. IME ZDRAVILA

Galafold 123 mg trde kapsule  
migalastat

#### 2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena kapsula vsebuje migalastatijevega klorida v količini, ki ustreza 123 mg migalastata.

#### 3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

#### 4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

14 trdih kapsul

#### 5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Vsaj 2 uri pred jemanjem in 2 uri po jemanju zdravila ne jejte, tako da skupno vsaj 4 ure ne pojedete ničesar. Zdravilo vzemite vsak dan ob istem času.

Kapsulo pogoltnite celo. Kapsule ne smete razrezati, zdrobiti ali žvečiti.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Peroralna uporaba.

Vzemite zdravilo Galafold vsak drugi dan in preluknjate krogec na pretisnem omotu na dan, ko zdravila Galafold ne vzamete.

##### Navodila za odpiranje

1. PRITISNITE in držite jeziček na levi
2. POVLECITE kartico v desno
3. POTISNITE kapsulo skozi folijo
4. POTISNITE kartico nazaj v držalo

Za dostop do navodila za uporabo odčitajte spodnjo kodo.

Vključiti kodo QR+ [www.galafoldsmpc.co.uk](http://www.galafoldsmpc.co.uk)

#### 6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/15/1082/001

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Številka serije

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

galafold 123 mg trde kapsule



## **17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

<Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.>

## **18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC: {številka}

SN: {številka}

NN: {številka}

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA VMESNIH OVOJNINAH**

**PRETISNI OMOT**

**1. IME ZDRAVILA**

Galafold 123 mg trde kapsule  
migalastat

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Amicus Therapeutics UK, Ltd

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP:

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

ŠTEVILKA SERIJE:

**5. DRUGI PODATKI**

Za dodatna navodila glejte navodilo za uporabo.

Preluknjate krogce na dneve, ko zdravila Galafold ne vzamete.

Zdravilo Galafold vzemite vsak drugi dan.

Datum začetka:

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA VMESNIH OVOJNINAH**  
**PRETISNA FOLIJA**

**1. IME ZDRAVILA**

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

ŠTEVILKA SERIJE:

**5. DRUGI PODATKI**

## **B. NAVODILO ZA UPORABO**

## Navodilo za uporabo

### Galafold 123 mg trde kapsule migalastat

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

#### **Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### **Kaj vsebuje navodilo**

1. Kaj je zdravilo Galafold in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Galafold
3. Kako jemati zdravilo Galafold
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Galafold
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### **1. Kaj je zdravilo Galafold in za kaj ga uporabljamo**

Zdravilo Galafold vsebuje zdravilno učinkovino migalastat.

To zdravilo se uporablja za dolgoročno zdravljenje Fabryjeve bolezni pri odraslih in mladostnikih, starih 16 let ali več, ki imajo določene genske mutacije (spremembe).

Fabryjevo bolezen povzroča pomanjkanje ali nepravilno delovanje encima, imenovanega  $\alpha$ -galaktozidaza A ( $\alpha$ -Gal A). Glede na vrsto mutacije (spremembe) v genu, ki proizvaja encim  $\alpha$ -Gal A, encim ne deluje pravilno ali pa je v celoti odsoten. Zaradi te okvare encima se maščobna snov, znana kot globotriaozilceramid (GL-3), začne nenormalno kopičiti v ledvicah, srcu in drugih organih, kar povzroči simptome Fabryjeve bolezni.

To zdravilo deluje tako, da stabilizira encim, ki ga vaše telo proizvaja naravno, in tako učinkoviteje zmanjšuje količino GL-3, ki se kopiči v vaših celicah in tkivih.

#### **2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Galafold**

##### **Ne jemljite zdravila Galafold:**

- če ste alergični na migalastat ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

##### **Opozorila in previdnostni ukrepi**

Pred začetkom jemanja zdravila Galafold obvestite zdravnika, če trenutno prejimate encimsko nadomestno zdravljenje.

Če prejimate encimsko nadomestno zdravljenje, zdravila Galafold ne smete jemati.

Med jemanjem zdravila Galafold bo zdravnik vsakih 6 mesecev preveril vaše stanje in ali zdravilo pri vas učinkuje. Če se bo stanje poslabšalo, vas bo zdravnik morda nadalje ocenil ali pa prekinil zdravljenje z zdravilom Galafold.

### **Otroci in mladostniki**

Tega zdravila pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 16 let, niso raziskovali, zato varnost in učinkovitost zdravila pri tej starostni skupini nista bili dokazani.

### **Druga zdravila in zdravilo Galafold**

Obvestite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo, saj nekatera druga zdravila lahko zvečajo ali zmanjšajo količino zdravila Galafold v vašem telesu.

### **Nosečnost, dojenje in plodnost**

#### *Nosečnost*

Izkušnje z uporabo tega zdravila pri nosečnicah so zelo omejene. Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, preden vzamete to zdravilo. Med jemanjem zdravila Galafold morate uporabljati učinkovito kontracepcijo.

#### *Dojenje*

Če dojite, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, preden vzamete to zdravilo. Ni še znano, ali se to zdravilo izloča v materino mleko. Vaš zdravnik se bo odločil, ali morate prekiniti dojenje ali pa začasno prenehati jemati zdravilo.

#### *Plodnost pri moških*

Ni še znano, ali to zdravilo vpliva na plodnost pri moških. Učinki zdravila Galafold na plodnost pri ljudeh niso bili raziskani.

#### *Plodnost pri ženskah*

Ni še znano, ali to zdravilo vpliva na plodnost pri ženskah.

Če načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Malo verjetno je, da bo to zdravilo vplivalo na vašo sposobnost upravljanja vozil in strojev.

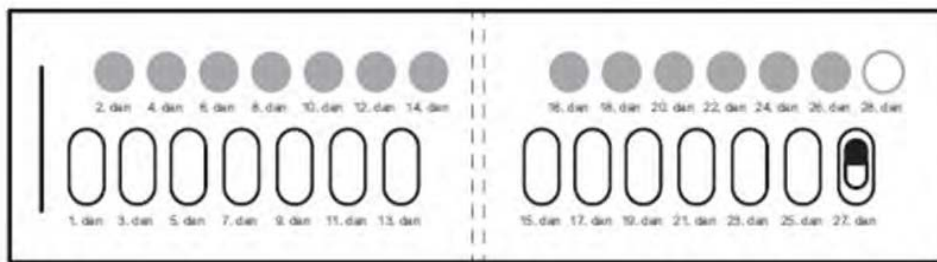
## **3. Kako jemati zdravilo Galafold**

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika, farmacevta ali medicinske sestre. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

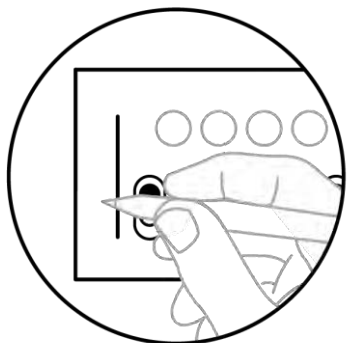
Vzemite eno kapsulo vsak drugi dan ob istem času. Zdravila Galafold ne vzemite dva dneva zapored.

Zdravilo vzemite na prazen želodec, vsaj dve uri pred jedjo. Če ste ravno imeli obrok, počakajte dve uri, preden vzamete kapsulo, saj vaše telo morda ne bo popolnoma absorbiralo zdravila, če ga vzamete skupaj s hrano. Vsaj 2 uri pred jemanjem in 2 uri po jemanju zdravila ne jejte. To, da skupno vsaj 4 ure ne pojedete ničesar, je potrebno, da se lahko vaše zdravilo v celoti absorbira. V tem obdobju lahko uživate bistre tekočine, vključno z gaziranimi pijačami.

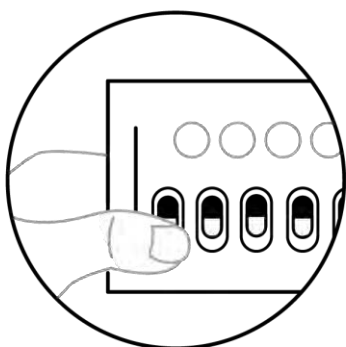
Kapsulo pogoltnite celo. Kapsule ne smete razrezati, zdrobiti ali žvečiti.



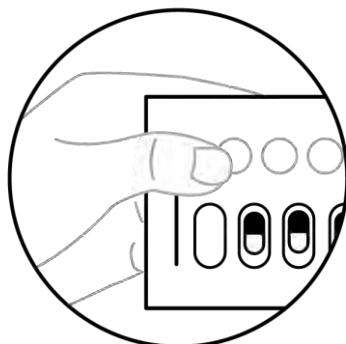
En pretisni omot zdravila Galafold = 14 trdih kapsul = 28 dni zdravljenja



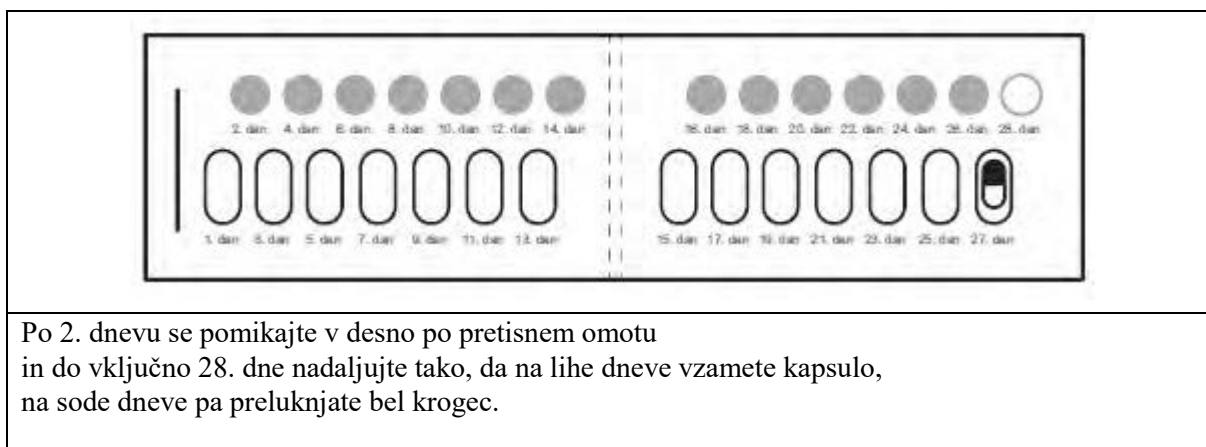
Prvi dan, ko vzamete zdravilo iz novega pretisnega omota, zabeležite datum na pretisni omot.



Nato vzemite kapsulo iz najbolj levega mehurčka, kjer je oznaka za 1. dan.



Naslednji dan preluknjajte bel krogec, kjer je oznaka za 2. dan. Tako si boste lažje zapomnili, kateri dan zdravila niste vzeli. Zdravilo Galafold lahko vzamete samo enkrat vsak drugi dan.



Po 2. dnevu se pomikajte v desno po pretisnem omotu in do vključno 28. dne nadaljujte tako, da na lihe dneve vzamete kapsulo, na sode dneve pa preluknjate bel krogec.

### Če ste vzeli večji odmerek zdravila Galafold, kot bi smeli

Če ste vzeli več kapsul, kot bi smeli, morate prenehati jemati zdravilo in se posvetovati z zdravnikom. Lahko dobite glavobol in postanete omotični.

### Če ste pozabili vzeti zdravilo Galafold

Če ste pozabili vzeti kapsulo ob običajnem času in se nanjo spomnite pozneje, lahko vzamete kapsulo le, če ni preteklo več kot 12 ur od običajnega časa, ko bi morali vzeti odmerek. Če je preteklo več kot 12 ur, morate nadaljevati z jemanjem zdravila Galafold ob naslednjem načrtovanem dnevu in uri za odmerek, skladno z urnikom odmerjanja vsak drugi dan. Ne vzemite dveh kapsul, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

### Če ste prenehali jemati zdravilo Galafold

Ne prenehajte jemati zdravilo, ne da bi se o tem posvetovali z zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

## 4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

**Zelo pogosti:** prizadenejo lahko več kot 1 osebo od 10

- glavobol

**Pogosti:** prizadenejo lahko največ 1 osebo od 10

- |   |   |  |
|---|---|--|
| • Palpitacije (občutek razbijanja srca) | • Utrujenost  | • Zmanjšana občutljivost za dotik ali bolečino (hipestezija) |
| • Občutek vrtenja (vrtoglavica)         | • Zvišane ravni kreatin fosfokinaze v krvnih testih | • Depresija  |
| • Driska                                | • Povečanje telesne mase                            | • Beljakovine v urinu (proteinurija)                         |
| • Občutek slabosti (navzea)             | • Mišični krči                                      | • Kratka sapa (dispneja)                                     |
| • Bolečine v trebuhu                    | • Bolečine v mišicah (mialgija)                     | • Krvavitev iz nosu (epistaksa)                              |
| • Zaprtje                               | • Boleč, trd vrat (tortikolis)                      | • Izpuščaj   |
| • Suha usta                             | • Mravljinčenje v okončinah (parestezija)           | • Trdovratna srbečica (pruritus)                             |
| • Nenadno siljenje na blato             | • Omotica   | • Bolečina   |
| • Prebavne motnje (dispepsija)          |   |  |



## **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## **5. Shranjevanje zdravila Galafold**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in pretisnem omotu poleg oznake „EXP“. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## **6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

### **Kaj vsebuje zdravilo Galafold**

- Zdravilna učinkovina je migalastat. Ena kapsula vsebuje migalastatijev klorid v količini, ki ustreza 123 mg migalastata.
- Druge sestavine zdravila so:  
Vsebina kapsule: predgelirani koruzni škrob in magnezijev stearat  
Ovoj kapsule: želatina, titanov dioksid in indigotin  
Črnilo: šelak, črni železov oksid in kalijev hidroksid

### **Izgled zdravila Galafold in vsebina pakiranja**

Neprozorne, modre in bele trde kapsule, ki imajo črno oznako „A1001“ in vsebujejo bel do blede rjav prašek.

Zdravilo Galafold je na voljo v pretisnem omotu s 14 kapsulami.

### **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom**

Amicus Therapeutics UK Ltd

Phoenix House,

Oxford Road,

Tatling End,

Gerrards Cross,

Buckinghamshire

SL9 7AP

Velika Britanija

tel. +44 1753 888 567

faks +44 1753 437 192

e-pošta [info@amicusrx.co.uk](mailto:info@amicusrx.co.uk)

**Izdelovalec**

Almac Pharma Services (Ireland) Limited  
Finnabair Industrial Estate  
Dundalk, Co. Louth  
A91 P9KD  
Irska

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom (če ne uspete stopiti v stik s predstavnikom družbe Amicus za vašo regijo prek telefona, uporabite naslov e-pošte, naveden spodaj):

**België/Belgique/Belgien**

Amicus Therapeutics, UK Ltd  
Tél/Tel: 080079245  
Email: MedInfo@amicusrx.com

**Lietuva**

Amicus Therapeutics, UK Ltd  
Tel: 880033167  
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 & 0800 000 2038  
Email: MedInfo@amicusrx.com

**Nederland**

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

**Eesti**

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

**Norge**

Amicus Therapeutics, UK Ltd  
Tlf: 80013837  
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

**Portugal**

Amicus Therapeutics, UK Ltd  
Tel: 800812531

Email: MedInfo@amicusrx.com

**Hrvatska**

Amicus Therapeutics, UK Ltd  
Tel: 0800222452  
Email: MedInfo@amicusrx.com

**Ireland**

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

**Ísland**

Amicus Therapeutics, UK Ltd  
Sími: + 800-7634  
Email: MedInfo@amicusrx.com

**Italia**

Amicus Therapeutics S.r.l.  
Tel: + 800-795572  
Email: MedInfo@amicusrx.com

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Amicus Therapeutics, UK Ltd  
Tel: + 8000-5391  
Email: MedInfo@amicusrx.com

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: + 0800-002437  
Email: MedInfo@amicusrx.com

**Suomi/Finland**

Amicus Therapeutics, UK Ltd  
Puh/Tel: + 0800-9-17780  
Email: MedInfo@amicusrx.com

**Sverige**

Amicus Therapeutics, UK Ltd  
Tel: + 020-79-5493  
Email: MedInfo@amicusrx.com

**United Kingdom**

Amicus Therapeutics, UK Ltd  
Tel: + 08-082346864 & +44 175 3888 567  
Email: MedInfo@amicusrx.com

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne**

**Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila: <http://www.ema.europa.eu>, kjer so na voljo tudi povezave do drugih spletnih strani o redkih boleznih in zdravljenju.