

**▼ Deferasiroks İçeren Suda Dağılabilen
Tabletler
Tedavisine İliřkin
Hekimler için
Önemli Bilgiler Kılavuzu**

*▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları bildirmeleri beklenmektedir. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlamaktadır. Herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0800 314 00 08; faks: 0312 218 35 99) ve/veya ilgili firma yetkililerine bildirmeniz gerekmektedir.

Endikasyonlar

Transfüzyona Bağlı Aşırı Demir Yükü

Deferasiroks içeren suda dağılabilen tabletler 2 yaş ve üzeri çocuklarda ve erişkinlerde, kan transfüzyonlarına bağlı kronik demir yüklenmesinin (transfüzyonel hemosideroz) tedavisinde kullanılır.

Deferasiroks içeren suda dağılabilen tabletler ayrıca transfüzyona bağlı olmayan talasemi semptomları (α -talasemi intermedia, β -talasemi intermedia, hafif orta klinik bulgu veren birlikte geçişli talasemiler) olan 10 yaş ve üzerindeki hastalarda kronik demir yüklenmesinin (karaciğer demir konsantrasyonunun ≥ 5 mg/g kuru ağırlık (ka) veya serum ferritin düzeyinin > 800 μ g/l olması) tedavisinde endikedir. Karaciğer demir konsantrasyonu < 3 mg/g kuru ağırlık veya serum ferritin < 300 μ g/l olduğunda tedavi sonlandırılır.

Kontrendikasyonlar

- Deferasiroks içeren suda dağılabilen tabletler, etkin maddeye veya yardımcı maddelerden herhangi birisine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.
- Diğer demir şelatör tedavileriyle kombinasyonların güvenliliği saptanmamış olduğundan, deferasiroks içeren suda dağılabilen tabletlerin bu tip kombinasyonlarda kullanımı kontrendikedir.
- Deferasiroks içeren suda dağılabilen tabletler, tahmini CrCl değeri < 60 ml/dakika olan hastalarda kontrendikedir.

Deferasiroks içeren suda dağılabilen tabletler tedavisine başlarken

Tedaviye başlamadan önce

Tedavi Öncesi Yapılan Ölçümler	
Test	Tedavi öncesi
SF	√
LIC ^a	√
Serum kreatinini	2x
CrCl ve/veya plazma sistatin C	√
Proteinüri	√
Serum transaminazları (ALT ve AST)	√
Bilirubin	√
Alkalen fosfataz	√
İşitme testi	√
Görme testi	√
Vücut ağırlığı, boy ve cinsel gelişim (pediyatrik hastalar)	√

ALT, alanin aminotransferaz; AST, aspartat aminotransferaz; CrCl: kreatinin klirensi; LIC: karaciğer demir konsantrasyonu; SF: serum ferritin

^a Transfüzyona bağımlı olmayan talasemi (NTDT) hastaları için: Aşırı demir yükü LIC ile ölçülür. NTDT'li hastalarda LIC aşırı demir yükünü tespit etmek için tercih edilen yöntemdir ve uygun olan durumlarda kullanılmalıdır. Hastalarda aşırı şelasyon riskini minimize etmek üzere şelasyon tedavisi esnasında dikkatli olunmalıdır.

Transfüzyona bağlı kronik aşırı demir yükü olan hastalarda deferasiroks içeren suda dağılabilen tabletler için doz uygulaması

- Önerilen başlangıç dozu: 20 mg/kg/gün vücut ağırlığı
- >40 mg/kg/gün'ün üzerindeki dozlar önerilmemektedir
- Hastalarınızı düzenli olarak takip edin²

Transfüzyona bağlı aşırı demir yükü olan hastalar için deferasiroks içeren suda dağılabilen tabletlerin başlangıç dozu ve doz ayarlaması			
BAŞLAMA	DOZ ARTIMI	DOZ AZALTIMI	TEDAVİNİN KESİLMESİ
Tedaviye başlama	Gereken durumlarda hedefe ulaşmak için doz artırılır ^a	Aşırı şelasyonu önlemek için doz azaltılır	Tedavi hedefine ulaşıldığında tedavi durdurulur
Gün başına 20 mg/kg vücut ağırlığı (önerilen başlangıç dozu) 20 U (~100 ml/kg) PRBC veya SF >1000 µg/L	Doz 5-10 mg/kg/gün basamaklar halinde 40 mg/kg/gün doza kadar artırılır	SF = 500–1000 µg/L olduğunda doz 5-10 mg/kg/gün basamaklar halinde azaltılır	SF'nin sürekli olarak <500 µg/L olması
Gün başına 10 mg/kg vücut ağırlığı <7 ml/kg/ay PRBC (Erişkinler için ~<2 ünite/ay)	Doz 5-10 mg/kg/gün basamaklar halinde 40 mg/kg/gün doza kadar artırılır	-----	
30 mg/kg vücut ağırlığı >14 ml/kg/ay PRBC (Erişkinler için ~>4 ünite/ay)	Doz 5-10 mg/kg/gün basamaklar halinde 40 mg/kg/gün doza kadar artırılır	SF düzeyinin tutarlı bir şekilde <2500 µg/L olması ve zaman içinde bir düşüş eğilimi göstermesi durumunda doz 5-10 mg/kg/gün basamaklar halinde azaltılır	
Deferoksamin tedavisiyle halen yeterli kontrolün sağlandığı hastalar Deferasiroks içeren suda dağılabilen tabletin başlangıç dozu olarak deferoxamin dozunun sayısal olarak yarısı düşünülebilir	Doz gün başına <20 mg/kg vücut ağırlığı ise ve yeterli etkililiğe ulaşılamamışsa, 5-10 mg/kg/gün basamaklar halinde artırılır	SF düzeyinin tutarlı bir şekilde <2500 µg/L olması ve zaman içinde bir düşüş eğilimi göstermesi durumunda doz 5-10 mg/kg/gün basamaklar halinde azaltılır	

PRBC'ler, paketlenmiş eritrosit hücreleri; SF, serum ferritin; U, ünite

^a Buna ek olarak, bir doz artışı yalnızca, eğer hasta tıbbi ürünü iyi tolere ediyorsa düşünülmelidir.

Transfüzyona bağlı aşırı demir yükü olan pediatrik hastalar

- Transfüzyona bağlı aşırı demir yükü olan 2-17 yaş arası pediatrik hastalara yönelik doz önerileri, erişkin hastalara yönelik önerilerle aynıdır. Doz hesaplanırken pediatrik hastaların kilosunda zaman içinde meydana gelen değişiklikler göz önünde bulundurulmalıdır.
- Transfüzyona bağlı aşırı demir yükü olan 2-5 yaş arası çocuklarda maruziyet erişkinlerden daha düşüktür. Dolayısıyla bu yaş grubu, erişkinlerden daha yüksek dozlara ihtiyaç duyabilir. Bununla birlikte, başlangıç dozu erişkinlerle aynı olmalı ve bunun ardından bireysel titrasyon yapılmalıdır.

Transfüzyona bağımlı olmayan talasemili (NTDT) hastalarda deferasiroks içeren suda dağılabilen tabletler için doz uygulaması

- Önerilen başlangıç dozu: 10 mg/kg/gün vücut ağırlığı
- >20 mg/kg/gün'ün üzerindeki dozlar önerilmemektedir
- Hastalarınızı düzenli olarak takip edin

Transfüzyona bağımlı olmayan talasemili hastalar için deferasiroks içeren suda dağılabilen tabletlerin başlangıç dozu ve doz ayarlaması			
BAŞLAMA	DOZ ARTIMI	DOZ AZALTIMI	TEDAVİNİN KESİLMESİ
Tedaviye başlama	Gereken durumlarda hedefe ulaşmak için doz artırılır ^{a,b}	Aşırı şelasyonu önlemek için doz azaltılır	Tedavi hedefine ulaşıldığında tedavi durdurulur
10 mg/kg/gün	Maksimum 20mg/kg/gün'e kadar 5-10 mg/kg/gün basamaklar halinde artırılır	Doz, 10 mg/kg/gün ya da daha düşük bir düzeye azaltılır	NTDT hastalarında tekrar tedavi önerilmeyebilir.
LIC ≥5 mg Fe/g ka VEYA sürekli olarak >800 µg/L SF düzeyi	LIC ≥7 mg Fe/g ka VEYA sürekli olarak >2000 µg/L SF düzeyi	LIC <7 mg Fe/g ka VEYA sürekli olarak ≤2000 µg/L SF düzeyi	HEDEF LIC <3 mg Fe/g ka VEYA sürekli olarak <300 µg/L SF düzeyi

ka: kuru ağırlık; LIC, karaciğer demir konsantrasyonu; SF, serum ferritin

^a NTDT'li hastalar için 20 mg/kg/gün'ün üzerindeki dozlar önerilmemektedir. LIC'nin değerlendirilmediği ve SF düzeyi ≤2000 µg/L olan hastalarda doz 10 mg/kg/gün geçmemelidir.

^b Buna ek olarak, bir doz artışı yalnızca, eğer hasta tıbbi ürünü iyi tolere ediyorsa düşünülmelidir.

Pediyatrik NTDT hastaları

LIC, aşırı şelasyonu önlemek üzere SF düzeyi ≤800 µg/L olduğu zaman 3 ayda bir kontrol edilmelidir. LIC'nin değerlendirilmediği ve serum ferritin düzeyinin ≤2,000 mikrogram/L olduğu hastalarda doz uygulaması 10 mg/kg'yi geçmemelidir.

UYARI: NTDT'li çocuk hastalarda veri sınırlıdır. Sonuç olarak, pediyatrik popülasyonda demir yükünün takibi ve advers etkilerin tespiti için deferasiroks içeren suda dağılabilen tablet tedavisi yakından izlenmelidir. İlave olarak, NTDT'li aşırı demir yüklü çocuklara deferasiroks içeren suda dağılabilen tabletler uygulamadan önce, hekimler bu hastalarda uzun süreli ilaç maruziyetinin sonuçlarının henüz bilinmediğinin farkında olmalıdırlar.

Deferasiroks içeren suda dağılabilen tablet tedavisine ara verilmesiyle ilişkili göz önünde bulundurulması gereken hususlar

Göz önünde bulundurulması gereken hususlar	Tedaviye ara verme koşulları
SF	Sürekli olarak <500 µg/L (transfüzyona bağlı aşırı demir yükünde) veya <300 µg/L (NTDT sendromlarında)
Serum kreatinini	Erişkin ve pediatrik hastalar: Doz düşürüldükten sonra serum kreatinin düzeyinde, tedavi öncesi ölçümlerin ortalamasından >%33 oranında bir artış gözlenmeye devam ediyorsa ve/veya hesaplanan kreatinin klerensi, normal aralığın altına düşerse (90 ml/dakika), tedaviye ara verilmelidir ayrıca hasta bir böbrek hastalıkları uzmanına sevk edilir ve biyopsi değerlendirilir.
Proteinüri	Uzun süreli anormallik - ayrıca hasta bir böbrek hastalıkları uzmanına sevk edilir ve biyopsi değerlendirilir
Tübüler belirteçler	Tübüler belirteç düzeylerinde anormallikler ve/veya klinik olarak endikeyse - ayrıca hasta bir böbrek hastalıkları uzmanına sevk edilir ve biyopsi değerlendirilir (aynı zamanda dozu azaltmayı düşünün)
Serum transaminazları (ALT ve AST)	Karaciğer enzimlerinde uzun süreli ve progresif artış
Metabolik asidoz	Metabolik asidoz gelişimi
SJS, TEN veya diğer şiddetli cilt reaksiyonları (örn., DRESS, SCAR)	Reaksiyon şüphesi varsa: Tedavi hemen kesilmeli ve tekrar başlanmamalıdır.
Aşırı duyarlılık reaksiyonları	Reaksiyonun gerçekleşmesi durumunda: tedavi kesilmeli ve gerekli tıbbi girişim yapılmalıdır. Anafilaktik şok riski nedeniyle aşırı duyarlılık reaksiyonu meydana gelen hastalarda tedaviye tekrar başlanmamalıdır.
Görme ve işitme	Tedavi esnasında bu duyularda bozukluk olması (aynı zamanda dozu azaltımı düşünülür)
Açıklanamayan sitopeni	Açıklanamayan sitopeni gelişmesi

DRESS: eozinofili ve sistemik semptomlarla birlikte ilaç reaksiyonu; LLN: Normalin alt sınırı; SJS: Stevens-Johnson sendromu; TEN, toksik epidermal nekroliz.

Deferasiroks içeren suda dağılabilen tablet tedavisinden önce ve tedavi esnasında hastalara yönelik takip önerileri

	Başlangıç	Deferasiroks içeren suda dağılabilen tablet tedavisine başlandıktan veya doz/formülasyon değişikliğinden sonra	Ayda bir	3 ayda bir	Yılda bir
SF	√		√		
LIC ^a	√			√ (sadece pediatrik hastalar için, SF'nin ≤800 µg/L olması durumunda)	
Serum kreatinini	2x	Haftada bir (Ayrıca doz veya formülasyon değişikliğinden sonraki ilk ayda haftada bir test edilmelidir)	√		
Kreatinin klirensi ve/veya plazma sistatin C	√	Haftada bir (Ayrıca doz veya formülasyon değişikliğinden sonraki ilk ayda haftada bir test edilmelidir)	√		
Proteinüri	√		√		
Serum transaminazları, bilirubin, alkalen fosfataz	√	2 haftada bir	√		
Vücut ağırlığı, boy ve cinsel gelişim (pediatrik hastalar)	√				√
İşitme/görme testi (fundoskopi dahil)	√				√

^a Transfüzyona bağımlı olmayan talasemi (NTDT) hastaları için: Aşırı demir yükü LIC ile ölçülür. NTDT'li hastalarda LIC aşırı demir yükünü tespit etmek için tercih edilen yöntemdir ve uygun olan durumlarda kullanılmalıdır. Hastalarda aşırı şelasyon riskini minimize etmek üzere şelasyon tedavisi esnasında dikkatli olunmalıdır.

Serum kreatinini, CrCl, plazma sistatin C, proteinüri, SF, karaciğer transaminazları, bilirubin ve alkalen fosfataz testlerinin sonuçları kaydedilmeli ve eğilim açısından düzenli olarak değerlendirilmelidir. Sonuçlar ayrıca, tüm testler için tedavi öncesi başlangıç düzeyleriyle birlikte birlikte hasta çizelgesine kaydedilmelidir.

BÖBREK GÜVENLİLİK PROFİLİ

Klinik çalışmalardan elde edilen bulgular

Klinik çalışmalarda ölçülen parametreler

Deferasiroks içeren suda dağılabilen tabletler ile yapılan klinik çalışmalara sadece serum kreatinin düzeyi yaş ve cinsiyetine göre normal aralık dahilinde olan hastalar alınmıştır. Başlangıçtaki serum kreatinin değeri, tedaviden önce elde edilen iki (bazı hastalarda üç) serum kreatinin değerinin ortalaması alınarak hesaplanmıştır. Bu iki veya üç tedavi öncesi ölçüm değerinin tek bir hastadaki ortalama varyasyon katsayısı yaklaşık %10 olarak belirlenmiştir. Bu nedenle deferasiroks içeren suda dağılabilen tablet tedavisine başlanmadan önce serum kreatinin ölçümünün iki defa yapılması önerilmektedir. Tedavi sırasında serum kreatininini aylık olarak takip edilmiş ve gereken durumlarda, serum kreatininde aşağıda açıklandığı şekilde artışlar olması halinde doz ayarlamaları yapılmıştır.

Bir yıllık temel çalışmalardan elde edilen bulgular

Klinik çalışmalar sırasında, hastaların yaklaşık %36'sında zaman zaman normal aralığın üst sınırının üzerine çıkılmakla birlikte, art arda ≥ 2 defa serum kreatinin düzeyi %33'ün üzerine çıkmıştır. Bu artışların doza bağlı olduğu belirlenmiştir. Serum kreatinin düzeyinde artış görülen hastaların yaklaşık üçte ikisinde, doz ayarlaması ile birlikte serum kreatininini %33 düzeyine dönmüştür. Kalan üçte birlik kısımda serum kreatinin düzeyinde artış doz azaltımına veya doza ara verilmesine her zaman yanıt vermemiştir. Nitekim, bazı durumlarda doz azaltıldıktan sonra serum kreatinin değerlerinin sadece stabil hale geldiği gözlenmiştir.

Serum kreatininini ve CrCl takibi

Serum kreatinin düzeyinin tedaviye başlamadan önce iki defa ölçülmesi önerilmektedir. **Serum kreatinin, CrCl** (erişkinlerde Cockcroft-Gault veya Böbrek Hastalığında Beslenme Değişikliği formülüyle ve çocuklarda Schwartz formülüyle hesaplanır) ve/veya plazma sistatin C düzeyleri, **tedaviye başlamadan önce, deferasiroks içeren suda dağılabilen tablet tedavisine başladıktan sonra veya doz veya formülasyon değişikliğinden sonraki birinci ayda haftada bir ve sonrasında ayda bir defa kontrol edilmelidir.**

CrCl hesaplama yöntemleri

Sizi bilgilendirmek amacıyla, deferasiroks içeren suda dağılılabilen tabletler reçete edilirken erişkin ve çocuklarda CrCl hesaplaması için kullanılan yöntemlerin kısa bir özeti verilmiştir.

Erişkinler

Bir yöntem seçildikten sonra formülleri kendi arasında değişimli olarak kullanmamanız gerekmektedir:

Cockcroft – Gault formülü

Cockcroft-Gault formülünde CrCl'yi öngörmek üzere kreatinin ölçümleri ve hastanın ağırlığı kullanılmaktadır.

Formülde CrCl mL/dakika olarak ifade edilmektedir.

$$\text{Kreatinin klirensi} = \frac{(140 - \text{yaş}) \times \text{ağırlık (kg)}}{72^a \times \text{serum kreatinini (mg/100 ml)}}$$

Kadın hastalarda kreatinin klirensi 0.85 ile çarpılır.

CKD-EPI denklemi

Aile hekimliği ve kamu sağlığı yaklaşımı, Kuzey Amerika, Avrupa ve Avustralya'da CKD-EPI eşitliğinin benimsenmesini ve tüm bölgelerde yeni eşitlikler için referans eşitlik olarak kullanılmasını desteklemektedir.

$$\text{Glomerüler filtrasyon hızı (GFR)} = 141 \times \text{dk} (\text{Scr}/\kappa, 1)^\alpha \times \text{maks.}(\text{Scr}/\kappa, 1)^{-1.209} \times 0.993^{\text{Yaş}} \times 1.018 [\text{kadınsa}] \times 1.159 [\text{siyahiyse}]$$

burada,

Scr, serum kreatinini ifade etmekte olup, κ kadınlar için 0.7 ve erkekler için 0.9, α kadınlar için -0.329 ve erkekler için -0.411'dir. Min., minimum Scr/ κ veya 1 ve maks., maksimum Scr/ κ veya 1'dir.

Pediyatrik

Schwartz formülü

$$\text{Kreatinin klirensi (ml/dakika)} = \frac{\text{sabit}^b \times \text{boy (cm)}}{\text{serum kreatinini (mg/dl)}}$$

CKD-EPI: Kronik Böbrek Hastalığı Epidemiyoloji İşbirliği.

^a Serum kreatinin mg/dl yerine mmol/l olarak ifade edilirse, sabit 72 yerine 815 olacaktır.

^b Sabit, çocuklar ve adolesan kızlarda 0.55 ve adolesan erkeklerde 0.70'dir.

Böbrek güvenlilik profili (devam)

Böbrek takibi ve önlemler

Deferasiroks içeren suda dağılabilen tabletler: aşağıdaki durumlarda doz 10 mg/kg'a düşürülür:²

- Erişkin: serum kreatininin, iki ardışık vizitte başlangıç değerinin >%33 oranında üzerinde ve CrCl <LLN (90 ml/dakika)
- Pediatrik: serum kreatininin, iki ardışık vizitte yaşa uygun ULN'nin üzerinde olması veya CrCl'nin LLN'nin altına düşmesi (<90 ml/dakika)

Doz azaltıldıktan sonra aşağıdakilerden herhangi biri meydana gelirse, tedaviye ara verilir:

- Serum kreatininin düzeyinin başlangıç değerinin >%33 oranında üzerinde olması ve/veya
- CrCl <LLN (<90 ml/dakika)

Klinik olarak endikeyse, **renal tübüler fonksiyon** takip edilir (örn. proteinüri, diyabeti olmayan hastalarda glikozüri ve düşük serum potasyum, fosfat, magnezyum veya urat düzeyleri, fosfatüri, aminoasidüri)

- Anormallik olması durumunda dozun azaltılması veya tedaviye ara verilmesi düşünülmelidir
- Renal tübülopati, ağırlıklı olarak deferasiroks içeren suda dağılabilen tablet tedavisi gören β -talasemili çocuklar ve adolesanlarda bildirilmiştir.

Hasta bir böbrek hastalıkları uzmanına sevk edilir ve **böbrek biyopsisi** yapılması düşünülür.

- Dozun azaltılmasına veya tedaviye ara verilmesine rağmen serum kreatininin anlamlı düzeyde yükselmesi ve başka bir anormallik tespit edilmesi durumunda (örn. proteinüri, Fanconi sendromu belirtileri)

Önceden mevcut böbrek rahatsızlıkları olan ve böbrek fonksiyonunu baskılayan ilaçlar kullanan hastalarda komplikasyon riski daha yüksek olabilir. Diyare veya kusma görülen hastalarda yeterli hidrasyonun sağlanmasına özen gösterilmelidir.

HEPATİK GÜVENLİLİK PROFİLİ

Karaciğer fonksiyonlarının değerlendirilmesi

Deferasiroks içeren suda dağılabilen tabletler ile tedavisi gören hastaların karaciğer fonksiyon testi sonuçlarında yükselme gözlenmiştir.

- Deferasiroks içeren suda dağılabilen tabletler ile tedavi edilen hastalarda bazıları ölümcül olan pazarlama sonrası karaciğer yetmezliği vakaları bildirilmiştir.
- Karaciğer yetmezliği bildirimlerinin çoğunda önceden var olan karaciğer sirozu dahil olmak üzere hastaların anlamlı morbiditelerinin olduğu görülmüştür.
- Ancak, katkıda bulunan veya kötüleştiren faktör olarak deferasiroks içeren suda dağılabilen tabletlerin rolü olasılık dışı bırakılamaz.

Karaciğer fonksiyonu testlerinden serum transaminazlar, bilirubin ve alkalın fosfatazın tedavi başlatılmadan önce, ilk ay süresince 2 haftada bir ve ardından ayda bir kontrol edilmesi önerilmektedir.

- Karaciğer enzimlerinde sürekli ve progresif bir artış bildirilmesi durumunda tedaviye ara verilir.

Karaciğer yetmezliğine yönelik öneriler

Deferasiroks içeren suda dağılabilen tabletler, önceden mevcut şiddetli karaciğer hastalığı (Child-Pugh Sınıf C) olan hastalara önerilmemektedir.

Orta şiddette karaciğer yetmezliği (Child-Pugh Sınıf B) olan hastalarda:

- Başlangıç dozu yaklaşık % 50 oranında azaltılmalıdır ve deferasiroks içeren suda dağılabilen tabletler bu hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.
- Tüm hastaların karaciğer fonksiyonu, tedaviye başlamadan önce, tedavinin ilk ayında 2 haftada bir ve daha sonra ayda bir defa olmak üzere kontrol edilmelidir.

Deferasiroks içeren suda dağılabilen tabletlerin farmakokinetiği, normal aralığın üst sınırının 5 katına kadar olan karaciğer transaminaz düzeylerinden etkilenmemiştir.

*▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları bildirmeleri beklenmektedir. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlamaktadır. Herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0800 314 00 08; faks: 0312 218 35 99) ve/veya ilgili firma yetkililerine bildirmeniz gerekmektedir.