

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА МЕДИЦИНСКИОТ ПРОИЗВОД

ПИПЕРАЦИЛИН / ТАЗОБАКТАМ ПАНФАРМА 4 g/500 mg, прашок за раствор за инфузија

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Пиперацилин..... 4 g
како натриумова сол
Тазобактам (INN)..... 500 mg
како натриумова сол

За една вијала со прашок

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Прашок за раствор за инфузија.

4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

4.1. Терапевтски индикации

Терапевтските индикации произлегуваат од антибактериската активност и фармакокинетските особини на медицинскиот производ. Тие се ограничени на третман на инфекции предизвикани од микроорганизми, за кои е познато дека се осетливи на комбинацијата пиперацилин / тазобактам, особено вклучувајќи ги следниве инфекции:

- *Инфекции на долниот респираторен тракт,*
- *Инфекции на уринарниот тракт, со исклучок на простатитис,*
- *Интра-абдоминални и билијарни инфекции,*
- *Кожни инфекции,*
- *Фебрилни состојби кај неутропенични пациенти.*

Не постојат податоци за ефикасноста на пиперацилин / тазобактам за третман на одредени инфекции, како што се: простатитис, менингитис или остеоартритис кои предизвикуваат специфични проблеми во дистрибуцијата на антибиотикот и инхибиторот.

Треба да бидат земени во предвид официјалните препораки кои се однесуваат на соодветната употреба на антибактериските агенти.



4.2 Дозирање и начин на примена

Начин на администрација: инфузија.

Дозирање:

- Кај возрасни, вообичаената доза е 4 g/500 mg (пиперацилин / тазобактам), дадена на секои 8 часа, односно 12 g/1.5 g (пиперацилин / тазобактам) дневно. Дозата зависи од сериозноста и местото на инфекцијата, како и од телесната тежина на пациентот. Дозата може да се зголеми до 4 g/500 mg (пиперацилин / тазобактам) на секои 6 часа, односно 16 g/2 g (пиперацилин / тазобактам) дневно.
- Кај деца постари од 12 години, дозата се движи од 240 mg / 30 mg до 320 mg / 40 mg пиперацилин / тазобактам на килограм телесна тежина, дадена како инфузија во 3-4 поделени дози.

Во случај на ренална инсуфициенција:

Креатинин клиренс ml/мин	Максимална препорачана дневна доза
> 40	Нема прилагодување на дозата
20 - 40	12 g (пиперацилин) – 1.5 g (тазобактам) како инфузии во 3 поделени дози (4 g/500 mg x 8 часа)
< 20 и пациенти на хемодијализа	8 g (пиперацилин) – 1 g (тазобактам) како инфузии во 2 поделени дози (4 g/500 mg x 12 часа)

За пациенти кои се на хемодијализа, вкупната дневна доза треба да изнесува 8 g/1 g, дадена како инфузија во две поделени дози на растојание од 12 часа; после секоја сесија на дијализа, потребно е да се администрира дополнителна доза од 4 g/500 mg.

Кај постари пациенти со креатинин клиренс над 40 ml/мин, не е потребно прилагодување на дозата; доколку креатинин клиренсот е помал од 40 ml/мин, прилагодувањето на дозата треба да биде исто како кај пациентите со бубрежна инсуфициенција.

Информација за истовремена администрација на комбинацијата пиперацилин / тазобактам и аминогликозиди

Поради ин витро инаktivација на аминогликозидите од страна на бета-лактамите, администрацијата на комбинација пиперацилин / тазобактам и аминогликозиди треба да се изведува одделно.

Администрацијата на комбинација пиперацилин / тазобактам истовремено и во иста У интравенска линија со аминогликозид, може да предизвика инаktivација на аминогликозидот.



Начин на примена:

Секоја вијала на ПИПЕРАЦИЛИН / ТАЗОБАКТАМ ПАНФАРМА 4 g/500 mg треба да се реконституира со 20 ml вода за инјекции или физиолошки солен раствор. Реконституцијата треба да се изведува со постојано протресување, и не подолго од 10 минути.

Реконституираниот раствор треба понатаму да се разреди во 50 ml или 100 ml 5 % раствор на глюкоза или 0.9 % раствор на натриум хлорид.

Сепак, возможна е директна реконституција / разредување со трансфер на сетот во кеса со 50 ml или 100 ml 5 % раствор на глюкоза или 0.9 % раствор на натриум хлорид.

Добиениот раствор треба да се администрира по пат на инфузија во времетраење од 30 минути.

4.3. Контраиндикации

Хиперензитивност на бета-лактами (вклучувајќи пеницилини и цефалоспорини) или бета-лактамаза инхибитори.

4.4. Посебни предупредувања и мерки на претпазливост

Посебни предупредувања:

При појава на било каква хиперсензитивна реакција неопходно е да се прекине третманот.

Сериозни и понекогаш фатални хиперсензитивни реакции (анафилактични / анафилактоидни [вклучувајќи шок] реакции) се забележани кај пациенти третирани со пеницилини, вклучувајќи ја и комбинацијата пиперацилин / тазобактам. Овие реакции се почести кај пациенти со претходна историја на сензитивност кон мултипли алергени.

Поради тоа, пред да се започне со терапија со пеницилини, потребно е да се изведе внимателно испитување за евентуална претходна манифестација на хиперсензитивна реакција на пеницилини кај пациентот.

Комбинацијата пиперацилин / тазобактам е строго контраиндицирана кај пациенти со претходна историја на реакции на хиперсензитивност. Алергична вкрстена реактивност кон цефалоспорини се манифестира кај 5-10 % од пациентите алергични на пеницилини. Поради тоа, пеницилините не смеат никогаш да бидат пропишани кај пациенти со позната алергија кон цефалоспорини.

Антибиотик-индуциран псеудомембранозен колитис, може да се манифестира како тешка, перзистентна дијареа, која може да биде опасна по живот. Симптомите на псеудомембранозен колитис може да се манифестираат за време на, или после антибактерискиот третман.

Интеракции со лабораториски испитувања:

Како и кај сите други пеницилини, администрација на комбинацијата пиперацилин / тазобактам може да предизвика лажно-позитивна реакција за глюкоза во урина, при користење на метод на редукција на бакар. Поради тоа се препорачува во овој случај да се користат тестови за детекција на глюкоза, кои се базираат на ензимски глюкоза оксидаза реакции.



Вкрстени реакции со *Platelia Aspergillus* EIA тест:

Пријавени се позитивни тест резултати при користење на BioRad Laboratories ` *Platelia Aspergillus* enzyme immunoassay (EIA) test` кај пациенти кои примаат терапија со пиперацилин / тазобактам, а кај кои последователно е утврдено дека е елиминирана инфекцијата со *Aspergillus*. Пријавени се вкрстени реакции на non-*Aspergillus* полисахариди и полифуранози со BioRad Laboratories ` *Platelia Aspergillus* EIA` тестот. Поради тоа, позитивните тест резултати кај пациенти кои се на терапија со пиперацилин / тазобактам, треба да се интерпретираат внимателно, и да бидат потврдени од страна на други дијагностички тестови.

Мерки на претпазливост:

Кај пациенти со бубрежна инсуфициенција или кај пациенти кои се на хемодијализа, дозата треба да се прилагоди врз основа на вредностите на креатинин клиренсот (види дел 4.2).

Забележано е зголемен ризик од кожни компликации кај херпес вирусните инфекции, како и кај инфективна мононуклеоза, при примена на аминопеницилини.

Може да се појават крварења. Овие реакции некогаш се поврзуваат со абнормалности на коагулационите тестови како што се: протромбинско време и време на крварење, и почесто се јавуваат кај пациенти со бубрежна инсуфициенција. Доколку настанат крварења, треба да се прекине терапијата со антибиотикот и да се започне со соодветен третман.

Содржината на натриум во готовиот медицински производ треба да се земе во предвид: 216 mg, односно 9.36 mmol натриум во една вијала.

Кај пациенти со ниски нивоа на калиум во крвта, или пациенти кои примаат терапија со агенти кои ги намалуваат нивото на калиум: постои ризик за појава на хипокалемија, поради што е потребно да се врши периодично утврдување на вредностите на серумските електролити.

Можна е манифестација на леукопенија или неутропенија и тоа особено при пролонгирана терапија. Поради тоа, потребно е периодично да се врши комплетно испитување на крвта.

4.5. Интеракции со други медицински производи и други форми на интеракции

Комбинации кои не се препорачуваат:

+ Метотрексат

Зголемување на ефектите и хематолошката токсичност на метотрексатот, преку инхибиција на неговата ренална тубуларна секреција од страна на пеницилините.

Комбинации кои треба да се земат во предвид:

+ Тобрамицин

Пиперацилин, како монотерапија или во комбинација со тазобактам, не предизвикува позначајни промени на фармакокинетските параметри на тобрамицин кај пациенти со нормална бубрежна функција, или кај пациенти со благо или средно изразена бубрежна инсуфициенција. Фармакокинетските параметри на пиперацилин, тазобактам, и M1 метаболитот не се значајно променети при администрација на тобрамицин.



+Ванкомицин

Фармакокинетските параметри на ванкомицин и комбинацијата пиперацилин / тазобактам не се променети.

Специфични проблеми поврзани со нарушена INR рамнотежа:

Регистрирани се многу извештаи за зголемена активност на оралните антикоагуланси кај пациенти кои се на терапија со антибиотици. Утврдената инфективна или инфламаторна ситуација, како и возраста и општата здравствена состојба на пациентот, се јавуваат како ризик фактори. Во вакви околности, тешко е да се направи разлика помеѓу инфективната болест и нејзиниот третман како причини за нарушената INR рамнотежа.

Сепак, одредени класи на антибиотици се повеќе засегнати, вклучувајќи ги особено флуорокинолони, макролиди, циклини, котримоксазолот и некои цефалоспорини.

4.6. Бременост и доење

Бременост

Не се достапни сигурни студии на животни кои се однесуваат на тератогениот ефект на пиперацилин или тазобактам.

До денес, не се достапни доволно значајни клинички податоци, кои би послужиле да се процени можниот малформативен или фетотоксичен ефект на пиперацилинот или тазобактамот при нивна администрација за време на бременоста.

Комбинацијата пиперацилин / тазобактам не треба да се применува за време на бременост, освен доколку истото е неопходно.

Доење

Пиперацилинот се излачува во мајчиното млеко; сепак, доењето е возможно кај пациенти кои примаат терапија со овој антибиотик. Доколку се појават нарушувања во дигестивниот тракт (дијареа, инфекции од *Candida albicans*) или осип на кожата кај новороденчето, доењето треба да се запре или да се прекине до крајот на терапијата.

4.7. Влијание врз способноста за возење или за управување со машини

Не е применливо.

4.8. Несакани дејства

Нарушувања на крвниот и лимфниот систем:

Многу ретки: анемија, хемолитична анемија, позитивен Coombs-ов direct test, крварења (вклучувајќи и пурпура, епистакса, продолжено време на крварење), продолжено парцијално тромбoplastинско време, продолжено протромбинско време, еозинофилија, леукопенија, неутропенија, тромбоцитопенија, панцитопенија, агранулоцитоза, тромбоцитоза.

Нарушувања на имуниот систем:

Многу ретки: реакции на хиперсензитивност, анафилактоидни реакции.

Нарушувања во метаболизмот и исхраната:

Многу ретки: хипокалемија.



Нарушувања на нервниот систем:

Ретки: халуцинации.

Нарушувања на хепатобилијарниот систем:

Многу ретки: зголемени нивоа на трансаминаза, зголемен билирубин, зголемена алкална фосфатаза.

Васкуларни нарушувања:

Хипотензија.

Гастроинтестинални нарушувања:

Вообичаени: дијареа, гадење, повраќање.

Ретки: констипација, стоматитис, сува уста.

Многу ретки: псевдомембранозен колитис.

Нарушувања на кожата и поткожното ткиво:

Вообичаени: осип, еритема, прилично чести кутани реакции на хиперсензитивност (3.1 % од 1.200 пациенти), пруритус, уртикарија.

Ретки: еритема мултиформе, пукнатини на кожата, макулопапуларен осип, ексантема, егзема.

Многу ретки: Stevens – Jonson-ов синдром, Lyell-ов синдром, Bullous -ов дерматитис.

Нарушувања на коските, мускулоскелетното и сврзното ткиво:

Артралгија, мускулна слабост, миалгија.

Бубрежни и уринарни нарушувања:

Невообичаени: зголемен креатинин во крвта.

Многу ретки: интерстицијален нефритис, бубрежна инсуфициенција, зголемена концентрација на уреа во крвта.

Генерални нарушувања:

Ретки: треска, астенија.

Третманот со пиперацилин се поврзува со зголемена инциденца на треска и осип кај пациенти со цистична фиброза.

Администрацијата на високи дози на бета – лактами, особено кај пациенти со бубрежна инсуфициенција, може да предизвика енцефалопатија (нарушувања на свеста, абнормални движења, конвулзивни напади).

4.9 Предозирање

Постојат извештаи за предозирање со комбинацијата пиперацилин / тазобактам.

Кај пациентите може да се манифестираат нервномускулна ексцитабилност или конвулзии (особено во случај на бубрежна инсуфициенција).

Доколку се појави предозирање, не постои специфичен антидот.

Третманот треба да биде симптоматски. Многу високите серумски концентрации на тазобактам или пиперацилин може да се редуцираат со хемодијализа.



5. ФАРМАКОЛОШКИ СВОЈСТВА

5.1. Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска класа: Пеницилински комбинации, вклучувајќи и бета-лактамаза инхибитори (АТС код J01CR05: пиперацилин и ензимски инхибитор).

Пиперацилин е бета-лактамски антибиотик кој спаѓа во пеницилинската група. Тој е уреидопеницилин.

Тазобактам претставува инхибитор на бета-лактамазите (плазмид-посредувани или хромозомални пеницилинази; широк спектар на бета-лактамази). Тазобактам е сулфон на триазолиметил пеницилинска киселина.

СПЕКТАР НА АНТИМИКРОБНА АКТИВНОСТ

Критичните концентрации ги одделува чувствителните од средно чувствителните (S) соеви на микроорганизми, како и средно чувствителните од резистентните (R) соеви:

Enterobacteriaceae: $S \leq 8 \text{ mg/l}$ и $R > 64 \text{ mg/l}$

Pseudomonas aeruginosa: $S \leq 16 \text{ mg/l}$ и $R > 64 \text{ mg/l}$.

Преваленцата на стекната резистентност може да варира во зависност од географската локација и времето. Поради тоа, корисно е да се поседуваат информации за локалната преваленца на резистентност, особено при третман на сериозни инфекции. Ваквите податоци можат да се користат само како водич за веројатноста на суспектибилност на одредени бактериски соеви кон овој антибиотик.

Кога варијабилноста на преваленцата на резистентност за одредени бактериски видови е позната во Франција, истата се наведува во табелата подолу:

Категории	Инциденца на стекната резистентност во Франција (>10 %) (екстремни вредности)
<u>ОСЕТЛИВИ ОРГАНИЗМИ</u>	
Грам позитивни аеробни бактерии: <i>Corynebacterium diphtheriae</i> , <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Nocardia asteroides</i> , <i>methi-S Staphylococci</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> .	30 – 70 %
Грам негативни аеробни бактерии: <i>Acinetobacter</i> , <i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i> , <i>Bordetella pertussis</i> , <i>Branhamella catarrhalis</i> , <i>Campylobacter</i> .	20 – 50 %



<i>Citrobacter freundii</i>, <i>Citrobacter koseri</i>, <i>Eikenella</i>, <i>Enterobacter</i>, <i>Escherichia coli</i>, <i>Haemophilus influenzae</i>, <i>Klebsiella</i>, <i>Morganella morganii</i>, <i>Neisseria gonorrhoeae</i>, <i>Proteus mirabilis</i>, <i>Proteus vulgaris</i>, <i>Providencia</i>, <i>Pseudomonas aeruginosa</i>, <i>Salmonella</i>, <i>Serratia</i>, <i>Shigella</i>, <i>Vibrio cholera</i>, <i>Yersinia enterocolitica</i>. Анаеробни бактерии: <i>Actinomyces</i>, <i>Bacteroides</i>, <i>Clostridium</i>, <i>Eubacterium</i>, <i>Fusobacterium</i>, <i>Peptostreptococcus</i>, <i>Porphyromonas</i>, <i>Prevotella</i>, <i>Propionibacterium acnes</i>, <i>Veillonella</i>. Други: <i>Bartonella</i>	15 – 25 % 5 – 25 % ? ? 15 – 35 % ?
<u>РЕЗИСТЕНТНИ ВИДОВИ:</u> Грам позитивни аеробни бактерии: <i>Enterococcus faecium</i>, Метицилин резистентни <i>Staphylococci</i>*. Грам негативни аеробни бактерии: <i>Legionella</i>. Други: <i>Chlamydia</i>, <i>Mycobacterium</i>, <i>Mycoplasma</i>, <i>Rickettsia</i>.	



* Инциденцата на отпорност на метицилин е приближно 30 – 50 % кај сите *Staphylococci* и е главно застапена во болнички услови.

5.2 Фармакокинетски својства

Дистрибуција:

Начин на администрација	Доза*	Средна плазма концентрација (µg/ml) после:						
		30 мин	1 час	1.5 час	2 часа	3 часа	4 часа	6 часа
И.В. (5 мин)	2 g/250 mg	76.3 / 8	38.2 / 4.5	-	12.9 / 1.7	6.3 / 0.9	2.7 / 0.7	0.9 / 0
И.В. (5 мин)	4 g/500 mg	165 / 17.9	92.3 / 10.8	-	37 / 4.8	15.6 / 2	7.2 / 0.9	1.6 / 0.6
Инфузија (30 мин)	2 g/250 mg	88.1 / 14.8	56.8 / 7.2	29.4 / 4.2	17.1 / 2.6	5.2 / 1.1	2.5 / 0.7	0.8 / 0
Инфузија (30 мин)	4 g/500 mg	298 / 33.8	141 / 17.3	87 / 11.7	46.6 / 6.8	16.4 / 2.8	6.9 / 1.3	1.4 / 0

*пиперацилин / тазобактам.

Кај здрави субјекти, полуживотот на елиминација на комбинацијата пиперацилин / тазобактам се движи помеѓу 0.7 – 1.2 часа, и не се менува под дејство на дозата или времетраењето на администрацијата.

Пиперацилин и тазобактам се врзани за плазма протеините 21% и 23%, соодветно.

Ткивна дистрибуција:

Единечна 4 g/ 500 mg доза на пиперацилин / тазобактам дадена како интравенска инфузија во времетраење од 30 минути.

		Тазобактам		Пиперацилин	
Ткиво	Време*	Средни концентрации (µg/g)	Однос ткиво/плазма	Средни концентрации (µg/g)	Однос ткиво/плазма
Кожа	30 - 60 мин	7.73	0.507	94.2	0.837
	2 - 4 часа	3.99	0.626	34.8	0.952
Адипозно ткиво	30 - 60 мин	1.25	0.097	9.69	0.088
	2 - 4 часа	0.695	0.111	3.95	0.109
Мускул	30 - 60 мин	2.68	0.190	23.3	0.180
	2 - 4 часа	1.38	0.248	9.35	0.284
Интестинална мукоза	30 - 60 мин	22.7	-	67.8	-
	1 - 2 часа	14.5	2.08	31.2	0.588
Апендикс	30 - 60 мин	18.6	1.35	64.1	0.533
	1 - 2 часа	9.12	1.14	26.5	0.498
Везикуларна течност (ескудат)	80 - 90 мин	11.3	0.92	77.2	0.896

* поминато време од крајот на инфузијата.

Метаболизам:

Пиперацилинот не се метаболизира.

Тазобактамот се метаболизира во метаболит кој е микробиолошки неактивен.



Елиминација:

Пиперацилинот се елиминира како непроменет лек преку урината (65% од администрираната доза) и преку жолчката (35 % од администрираната доза).

Тазобактамот се елиминира примарно преку урината, со тоа што 80 % од администрираната доза останува како непроменет лек, а остатокот се метаболизира.

Кај пациенти со бубрежна инсуфициенција: полуживотите на елиминација на пиперацилин и тазобактам се продолжени, и поради тоа е потребно прилагодување на дозата (види дел 4.2).

Пиперацилинот и тазобактамот може да се отстранат по пат на хемодијализа: се отстрануваат 31% (пиперацилин) и 39% (тазобактам) од администрираната доза; поради тоа е потребно прилагодување на дозата кај пациенти кои се на хемодијализа. (види дел 4.2).

При перитонеална дијализа, во дијализатот се среќаваат само 5% пиперацилин и 12% тазобактам од администрираната доза. Како резултат на оваа ниска стапка на елиминација, пациентите кои се на континуирана Амбулаторна Перитонеална Дијализа (CAPD), треба да ја примаат истата доза како пациенти со тешка бубрежна инсуфициенција, кои не се на дијализа.

Кај пациенти со нарушувања на црниот дроб, плазма концентрацијата е малку зголемена во однос на измерената кај контролните субјекти, а исто така и времето на полуживот е малку продолжено. Не е потребно прилагодување на дозата.

5.3 Претклинички податоци за безбедноста на медицинскиот производ

Не е применливо.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ

6.1. Листа на ексципиенти

Не е применливо.

6.2. Инкомпатибилност

Поради тоа што не се достапни студии за компатибилност, овој медицински производ не треба да се меша со други медицински производи освен оние наведени во дел 6.6.

Мешањето на пиперацилин / тазобактам со аминокликозиди ин витро, може да резултира со значителна инактивација на аминокликозидот. Поради тоа, комбинацијата пиперацилин / тазобактам не треба да се меша во истиот шприц или во исто инфузионо шише со аминокликозиди или било која друга компонента за која компатибилноста со пиперацилин / тазобактам не е утврдена.

Поради хемиската нестабилност, комбинацијата пиперацилин / тазобактам не смее да се употребува со раствори на натриум бикарбонат. Раствор на Рингер лактат (изотоничен раствор), не е компатибилен со комбинацијата пиперацилин / тазобактам.

Поради тоа што не се достапни студии за компатибилност, раствор на Рингер лактат не треба да се меша со комбинацијата пиперацилин / тазобактам.

Комбинацијата пиперацилин / тазобактам не смее да се додава на продукти од крвни деривати или хидролизати на албумин.



6.3. Рок на траење

Пред реконституција: 3 години.

После реконституција: физичката и хемиската стабилност на реконституираниот раствор е покажана за 48 часа, на температура од 2°C до 8°C.

Сепак од микробиолошка гледна точка, производот треба да се употреби веднаш. Доколку не се употреби веднаш, времето на чување во тек на употреба и условите на чување по реконституцијата и пред употреба се одговорност на корисникот и не треба да биде подолго од 24 часа, вклучувајќи го и времетраењето на третманот, и нормално не смее да надминува 24 часа на температура помеѓу 2°C и 8°C.

6.4. Специјални мерки за чување

Пред реконституција: Да се чува на температура не поголема од 30°C.

После реконституција: види дел 6.3

6.5. Природа и содржина на амбалажата

4 g прашок за инфузија во вијала тип I, безбојно стакло.

Кутија со 1, 10, 12, 25, 50 или 100 вијали.

6.6. Посебни мерки на претпазливост при употреба и ракување

Секоја вијала со ПИПЕРАЦИЛИН / ТАЗОБАКТМ ПАНФАРМА 4 g/500 mg, треба да се реконституира со 20 ml физиолошки солен раствор или стерилна вода за инјекции. Реконституцијата треба да се изведува со постојано протресување, и не подолго од 10 минути.

Реконституираниот раствор треба понатаму да се разреди во 50 ml или 100 ml на 5 % раствор на глюкоза или 0.9 % раствор на натриум хлорид.

Сепак, возможна е директна реконституција / разредување со трансфер сет во кеса со 50 ml или 100 ml на 5 % раствор на глюкоза или 0.9 % раствор на натриум хлорид.

Добиениот раствор треба да се администрира по пат на инфузија во времетраење од 30 минути.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕК ВО ПРОМЕТ

ЕЛБИЈОР ДОО увоз-извоз

ул. "Огњан Прица" бр. 41

1000 Скопје

Р. Македонија

8. БРОЈ И ДАТУМ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

9. ДАТУМ НА ПРВАТА РЕГИСТРАЦИЈА/ОБНОВА НА РЕГИСТРАЦИЈАТА

10. ДАТУМ НА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Јануари, 2012

