

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування препарату**

**ЦИФРАН**  
**(CIFRAN)**

**Склад:**

*діюча речовина:* ciprofloxacin;

1 таблетка містить ципрофлоксацину гідрохлорид, еквівалентно ципрофлоксацину 250 мг, 500 мг;

*допоміжні речовини:* целюлоза мікрокристалічна, крохмаль кукурудзяний, магнію стеарат, тальк, кремнію діоксид колоїдний безводний, натрію крохмальгліколят, гідроксипропілметилцелюлоза, макрогол 400, титану діоксид (E 171).

**Лікарська форма.** Таблетки, вкриті оболонкою.

**Фармакотерапевтична група.**

Протимікробні засоби групи хінолонів. Фторхінолони. Код АТС J01M A02.

**Клінічні характеристики.**

**Показання.**

Неускладнені та ускладнені інфекції, спричинені збудниками, чутливими до ципрофлоксацину:

- інфекції дихальних шляхів. При амбулаторному лікуванні пневмоній, спричинених пневмококами, ципрофлоксацин не слід застосовувати як препарат першого вибору. Ципрофлоксацин рекомендується для лікування пневмоній, спричинених *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Proteus spp.*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus spp.*, *Moraxella catarrhalis*, *Legionella* та стафілококами;
- інфекції середнього вуха та придаткових пазух носа;
- інфекції очей;
- інфекції органів черевної порожнини, бактеріальні інфекції травного тракту, жовчного міхура та жовчовивідних шляхів, а також перитоніт;
- інфекції нирок і сечовивідних шляхів;
- інфекції органів малого таза (гонорея, аднексит, простатит);
- інфекції шкіри та м'яких тканин;
- інфекції кісток і суглобів;
- сепсис;
- профілактика та лікування інфекцій у хворих з ослабленим імунітетом (у тому числі під час лікування імунодепресантами та при нейтропенії);
- вибіркова деконтамінація кишечника під час лікування імунодепресантами.

**Противоказання.**

Підвищена чутливість до ципрофлоксацину або до будь-якого компонента препарату, а також до інших препаратів групи фторхінолонів.

Одночасне застосування ципрофлоксацину та тизанідину через клінічно значущі побічні ефекти (артеріальна гіпотензія, сонливість), пов'язані зі збільшенням концентрації тизанідину в плазмі крові. Період вагітності і годування груддю. Дитячий вік.

**Спосіб застосування та дози.**

Режим дозування встановлюють індивідуально, залежно від локалізації та тяжкості перебігу інфекції, а також від виду і чутливості збудника. При неускладнених інфекціях сечовивідних шляхів, а також при

гонореї ципрофлоксацин призначають внутрішньо по 125 мг двічі на добу (за необхідності застосовують препарат у відповідному дозуванні). При ускладнених інфекціях сечовивідних шляхів, а також при інфекціях дихальних шляхів доза становить 250 - 500 мг двічі на добу. При інших інфекціях препарат призначають по 500 мг двічі на добу. При інфекціях тяжкого перебігу, при рецидивуючих інфекціях у хворих на муковісцидоз, при інфекціях органів черевної порожнини, кісток і суглобів, спричинених *Pseudomonas* або стафілококами, при перитоніті та септицемії, а також при гострих пневмоніях, спричинених *Streptococcus pneumoniae*, дозу слід збільшити до 750 мг двічі на добу. Максимальна добова доза становить 1500 мг.

При лікуванні амбулаторних хворих на пневмонію, спричинену *Pneumococcus*, ципрофлоксацин не слід призначати як препарат першого вибору.

Таблетки слід ковтати, не розжовуючи, і запивати невеликою кількістю рідини. Препарат можна застосовувати незалежно від часу прийому їжі, проте прийом натщесерце прискорює засвоєння ципрофлоксацину.

#### *Літні пацієнти*

При лікуванні пацієнтів літнього віку слід застосовувати при можливості найнижчі дози ципрофлоксацину, виходячи зі ступеня тяжкості захворювання і кліренсу креатиніну (наприклад, при кліренсі креатиніну 30 - 50 мл/хв рекомендована доза ципрофлоксацину становить 250 - 500 мг кожні 12 годин).

#### *Порушення функції нирок або печінки у дорослих*

##### 1. Порушення функції нирок

При кліренсі креатиніну від 31 до 60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> або його концентрації в плазмі крові від 1,4 до 1,9 мг/100 мл максимальна добова доза ципрофлоксацину для перорального застосування повинна становити 1000 мг на добу.

При кліренсі креатиніну 30 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> або менше чи його концентрації в плазмі крові від 2 мг/100 мл або більше максимальна добова доза ципрофлоксацину для перорального застосування повинна становити 500 мг на добу.

##### 2. Порушення функції нирок + гемодіаліз

При кліренсі креатиніну 30 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> або менше чи його концентрації в плазмі крові від 2 мг/100 мл або більше максимальна добова доза ципрофлоксацину для перорального застосування повинна становити 500 мг на добу; в дні проведення гемодіалізу ципрофлоксацин приймають після проведення процедури.

##### 3. Порушення функції нирок + перитонеальний діаліз у амбулаторних пацієнтів

1 таблетка по 500 мг ципрофлоксацину (1 500 мг) або 2 таблетки по 250 мг (2 250 мг).

##### 4. Порушення функції печінки

Немає необхідності у корекції дози.

Тривалість лікування залежить від тяжкості захворювання, клінічного перебігу та результатів бактеріологічних досліджень. Рекомендується продовжувати лікування протягом принаймні 3-х діб після нормалізації температури або зникнення клінічних симптомів. Тривалість лікування при гострій неускладненій гонорей та циститі становить одну добу. При інфекціях нирок, сечовивідних шляхів та органів черевної порожнини тривалість лікування досягає 7 діб. При остеомієліті курс терапії може бути продовжений до 2-х місяців. При інших інфекціях тривалість курсу лікування зазвичай становить 7 - 14 діб. У хворих з ослабленим імунітетом лікування проводять протягом усього періоду нейтропенії. При інфекціях, спричинених стрептококами та хламідіями, лікування повинно тривати не менше 10 діб.

#### ***Побічні реакції.***

Частота виникнення побічних реакцій наведена згідно конвенції *MedDRA*: дуже часто (> 1/10); часто ( $\geq$  1/100, < 1/10); нечасто ( $\geq$  1/1000, < 1/100); рідко ( $\geq$  1/10000, < 1/1000); дуже рідко (< 1/10000).

*Інфекції та інвазії*: рідко – кандидоз оральний і вагінальний; дуже рідко – кандидоз травного тракту.

*З боку крові і лімфатичної системи*: нечасто – еозинофілія, лейкопенія; рідко – анемія, лейкопенія, нейтропенія, лейкоцитоз, тромбоцитопенія, тромбоцитемія; дуже рідко – гемолітична анемія,

агранулоцитоз, панцитопенія (така, що загрожує життю), пригнічення діяльності кісткового мозку (таке, що загрожує життю).

*З боку імунної системи:* рідко – алергічні реакції, анафілактоїдна/ анафілактична реакція, задишка, набряк гортані; дуже рідко – шок (анафілактична/анафілактоїдна реакції, що можуть загрозувати життю), сироваткова хвороба, ангіоневротичний набряк, сверблячі висипи.

*Порушення обміну речовин:* нечасто – анорексія; рідко – гіперглікемія.

*З боку нервової системи:* нечасто – головний біль, запаморочення, безсоння, порушення смаку, вертиго; рідко – парестезія, дизестезія, тремор, судоми, гіпестезія, сонливість, загострення симптомів міастенії гравіс; дуже рідко – судомні напади, підвищення внутрішньочерепного тиску, порушення ходи, атаксія, гіперестезія, артеріальна гіпертензія, порушення нюху, мігрень, втрата смаку, периферична полінейропатія.

*Психічні розлади:* нечасто – тривожність, сплутаність свідомості; рідко – галюцинації, депресія, порушення сну (жахливі сновидіння); дуже рідко – психоз (іноді прогресуючий до стану, коли пацієнт може завдати собі шкоди), неспокій.

*З боку органа зору:* дуже рідко – порушення зору, диплопія, порушення кольорового сприйняття.

*З боку органів чуття:* дуже рідко – шум у вухах, тимчасова глухота, стійкі порушення слуху.

*З боку серцево-судинної системи:* рідко – шлуночкова тахікардія по типу «пірует», непритомність, вазодилатація, артеріальна гіпотензія; дуже рідко – запалення кровеносних судин (крапчасті крововиливи, геморагічні пухирі, папули, кірки).

*З боку дихальної системи:* рідко – диспное (включаючи астматичні стани).

*З боку травного тракту:* часто – нудота, діарея; нечасто – блювання, диспепсія, метеоризм, біль у животі; рідко – утруднене ковтання, панкреатит; дуже рідко – псевдомембранозний коліт, що загрожує життю, з можливим летальним кінцем.

*Гепатобіліарні порушення:* нечасто – білірубінемія, швидкоминуце підвищення рівня трансаміназ, гіпербілірубінемія; рідко – жовтяниця, холестатична жовтяниця, некроз печінки (дуже рідко такий, що прогресує до печінкової недостатності, що загрожує життю); дуже рідко – гепатит.

*З боку шкіри та підшкірної клітковини:* часто – шкірні висипи; нечасто – свербіж, макулопапульозні висипи, кропив'янка; рідко – реакції фоточутливості, поліморфна ексудативна еритема (незначна), вузликова еритема; дуже рідко – синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайєлла), реактивна еритема.

*З боку кістково-м'язової системи:* нечасто – біль у суглобах; рідко – біль у м'язах, ураження суглобів (опухання суглобів), біль у кінцівках, біль у спині, міастенія; дуже рідко – судомне скорочення груп м'язів, запалення тканин сухожилля (переважно ахілового, включаючи тендосиновіт), частковий або повний розрив сухожилля (переважно ахілового).

*З боку сечовивідних шляхів:* рідко – гостра ниркова недостатність, порушення функції нирок, гематурія, кристалурія, інтерстиціальний нефрит.

*Організм у цілому:* нечасто – слабкість (загальна слабкість, втомлюваність); рідко – біль у грудях, підвищена пітливість, гарячка, набряк (периферичний, судинний, лицьовий).

*Лабораторні показники:* нечасто – підвищення печінкових ферментів (ALT, AST, лужна фосфатаза), порушення функції печінки, підвищення рівня креатиніну і сечовини в сироватці крові; рідко – зміна значень протромбіну; дуже рідко – збільшення рівнів амілази і ліпази.

### **Передозування.**

*Симптоми:* оборотна токсична дія на паренхіму нирок.

*Лікування:* крім проведення звичайних заходів (промивання шлунка, застосування засобів, які спричиняють блювання, введення великої кількості рідини, створення кислої реакції сечі), рекомендується також стежити за функцією нирок та приймати антациди, що містять магній та кальцій, які знижують абсорбцію ципрофлоксацину. Пацієнтам необхідно забезпечити прийом достатньої кількості рідини, а у разі ураження нирок, що призводить до тривалого зменшення виділення сечі, слід починати діаліз.

Концентрація ципрофлоксацину в сироватці крові знижується при діалізі.

### ***Застосування в період вагітності або годування груддю.***

Цифран протипоказаний в період вагітності і годування груддю.

### ***Діти.***

Не застосовують.

### ***Особливості застосування.***

У разі гіперчутливості, що може виникнути і після першого застосування препарату, лікування ципрофлоксацином слід припинити.

Ципрофлоксацин слід застосовувати з обережністю пацієнтам, які страждають на епілепсію і які перенесли захворювання центральної нервової системи (в анамнезі), і тільки в тих випадках, коли очікувана користь лікування перевищує можливий ризик побічних реакцій препарату на центральну нервову систему.

У деяких пацієнтів були зареєстровані побічні реакції з боку центральної нервової системи після першого застосування ципрофлоксацину. Лікування слід припинити, якщо побічні реакції (депресія або психози) можуть бути небезпечними для самого пацієнта.

З обережністю слід застосовувати при лікуванні пацієнтів з нирковою недостатністю. Спостерігається поява кристалуриї, спричиненої застосуванням ципрофлоксацину. Пацієнтам необхідно забезпечити прийом достатньої кількості рідини і слід запобігати надмірному олужненню сечі. Лужна реакція сечі може сприяти утворенню сечових конкрементів.

Пацієнти зі спадковим порушенням обміну речовин (в анамнезі) або недостатністю глюкозо-6-фосфатдегідрогенази піддаються появі гемолітичної реакції при застосуванні фторхінолонів, тому лікування ципрофлоксацином цим пацієнтам слід проводити з великою обережністю.

При застосуванні хінолонових антибіотиків можлива поява тендиніту (запалення ахілового сухожилля), що призводить до розриву сухожилля. Така реакція спостерігається особливо у пацієнтів літнього віку і в тих, які одночасно приймали кортикостероїди. При появі перших ознак болю або запаленні сухожилля слід негайно припинити застосування препарату.

Виникнення протягом і після лікування тяжкої і стійкої діареї може бути проявом тяжкого шлунково-кишкового захворювання (наприклад, псевдомембранозного коліту з можливим летальним кінцем), яке вимагає негайного лікування. У таких випадках прийом ципрофлоксацину необхідно припинити і розпочати застосування відповідної терапії. Препарати, що інгібують перистальтику, протипоказані.

Може спостерігатися минуше збільшення активності трансаміназ, лужної фосфатази або холестатична жовтяниця, особливо у пацієнтів з попереднім ушкодженням печінки.

При застосуванні ципрофлоксацину можлива поява реакції фоточутливості, тому пацієнтам, які приймають Цифран, слід запобігати прямого впливу сонячних променів або УФ-опромінення. Лікування слід припинити при появі фоточутливості (наприклад, опіки від сонця).

Можливе отримання хибних результатів при проведенні лабораторних досліджень функції печінки у пацієнтів, які приймають ципрофлоксацин: наприклад, тимчасове підвищення активності трансаміназ і лужної фосфатази відмічається переважно у пацієнтів з попереднім порушенням функції печінки; може також відмічатися тимчасове підвищення рівня сечовини, креатиніну і білірубину в сироватці крові (у виключних випадках виникає холестатична жовтяниця).

### ***Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.***

Ципрофлоксацин у деяких пацієнтів може спричинити побічні реакції, які можуть знизити швидкість реакції при керуванні автомобілем або роботі з іншими механізмами, особливо в комбінації з алкоголем.

### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

Одночасне застосування Цифрану з препаратами заліза, фосфатзв'язуючими полімерами (наприклад,

севеламер), сукралфатом та антацидними засобами, які містять магній, алюміній, кальцій, і препаратами з великою буферною ємністю (наприклад, антиретровірусні) знижує інтенсивність всмоктування ципрофлоксацину. У зв'язку з цим Цифран слід призначати за 1-2 години до або через 4 години після прийому зазначених препаратів. Вказане обмеження не стосується класу блокаторів H<sub>2</sub>-рецепторів.

Деякі хінолони, включаючи й ципрофлоксацин, порушують метаболізм кофеїну, що може призвести до зниження кліренсу кофеїну і подовження його періоду напіввиведення.

Одночасне застосування ципрофлоксацину і пероральних антикоагулянтів (наприклад, варфарин) може збільшити час кровотечі, тому рекомендується періодично контролювати протромбіновий час.

Одночасне застосування ципрофлоксацину і нестероїдних протизапальних засобів (наприклад, фенбуфену, виключаючи ацетилсаліцилову кислоту) може призвести до підвищення ризику розвитку судом.

Одночасне застосування ципрофлоксацину і глібенкламід (для лікування цукрового діабету) може у деяких випадках потенціювати ефект глібенкламід, знизити цукор в крові, внаслідок чого посилити і спричинити гіпоглікемію.

Одночасне застосування з пробенецидом може спричинити зниження ниркового кліренсу ципрофлоксацину, що характеризується підвищеним рівнем ципрофлоксацину в плазмі крові.

Метоклопрамід прискорює абсорбцію ципрофлоксацину.

Після одночасного застосування циклоспорино і Цифрану відмічалось підвищення побічних реакцій останнього.

При одночасному застосуванні фенітоїну з Цифраном підвищується ризик розвитку побічних реакцій фенітоїну.

Одночасне застосування ципрофлоксацину і метотрексату може потенційно призвести до підвищення рівня метотрексату в плазмі крові. Це може призвести до підвищення ризику розвитку токсичних реакцій, спричинених метотрексатом, тому необхідно уважно стежити за пацієнтами, які лікуються метотрексатом, коли показане одночасне застосування з Цифраном.

Одночасне застосування ципрофлоксацину і теофіліну може спричинити підвищення побічних реакцій теофіліну (нудота, блювання, тремор, відчуття серцебиття).

Пацієнти, які приймають клозапін, такрин, ропінірол або дулоксетин одночасно з Цифраном, повинні ретельно контролювати клінічні ознаки передозування, оскільки відмічалось підвищення концентрації цих препаратів у крові.

Тизанідин не слід приймати одночасно з Цифраном, оскільки існує ризик вираженого зниження артеріального тиску, сонливості.

Одночасного застосування з молочними продуктами, напоями (наприклад, молоко, йогурт, збагачений кальцієм, апельсиновий сік) і Цифрану слід запобігати, оскільки абсорбція ципрофлоксацину може знижуватися. Однак звичайна їжа, що містить невелику кількість кальцію, суттєво не впливає на абсорбцію ципрофлоксацину.

Коли ципрофлоксацин застосовується для хірургічної профілактики, не рекомендується застосовувати опіатну премедикацію або опіатну премедикацію в комбінації з антихолінергетиками, оскільки знижується сироватковий рівень ципрофлоксацину і не може бути отриманий відповідний захист при хірургічній операції. Застосування бензодіазепіну як премедикації одночасно з ципрофлоксацином не впливає на рівень ципрофлоксацину в плазмі крові.

### **Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.* Ципрофлоксацин пригнічує фермент ДНК-гіразу, який відіграє важливу роль у процесі сегментної деспіралізації та спіралізації хромосоми під час фази розмноження бактерій і запобігає хромосомній транскрипції інформації, необхідної для нормального метаболізму бактеріальної клітини, що призводить до пригнічення здатності збудника розмножуватися. Препарат чинить швидко та виражену бактерицидну дію на мікроорганізми, що знаходяться як у фазі розмноження, так і у фазі спокою. Виявляє високу ефективність майже щодо всіх грамнегативних і грампозитивних збудників. До ципрофлоксацину чутливі *Escherichia coli*, *Shigella spp.*, *Salmonella spp.*, *Citrobacter spp.*, *Klebsiella*



*spp.*, *Enterobacter spp.*, *Serratia spp.*, *Hafnia spp.*, *Edwardsiella spp.*, *Proteus* (як індолпозитивні, так й індолнегативні штами), *Morganella spp.*, *Providencia spp.*, *Yersinia*, *Vibrio spp.*, *Aeromonas spp.*, *Plesiomonas*, *Pasteurella*, *Haemophilus*, *Campylobacter spp.*, *Pseudomonas spp.* (у тому числі *Pseudomonas aeruginosa*), *Legionella*, *Moraxella spp.*, *Branhamella spp.*, *Acinetobacter spp.*, *Brucella spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Listeria spp.*, *Corynebacterium*, *Chlamydia*, а також плазмідні форми бактерій.

Як показано за даними досліджень *in vitro*, так і шляхом застосування сурогатного маркера, ципрофлоксацин також активний проти *Bacillus anthracis*.

Різну чутливість виявляють *Neisseria spp.*, *Gardnerella spp.*, *Flavobacterium spp.*, *Alcaligenes spp.*, *Streptococcus agalactiae*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus viridans*, *Mycoplasma hominis*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium fortuitum*.

Анаеробні коки (*Peptococcus*, *Peptostreptococcus*) помірно чутливі до Цитералу, а *Bacteroides* – стійкий. Цитерал ефективний щодо бактерій, які виробляють бета-лактамази. Препарат виявляє активність також стосовно мікроорганізмів, резистентних практично до всіх антибіотиків, сульфаніламідних і нітрофуранових препаратів. У низці випадків Цитерал активний стосовно штамів мікроорганізмів, резистентних до інших препаратів групи фторхінолонів. Проте слід мати на увазі, що між різними фторхінолонами існує перехресна резистентність. Як правило, резистентні до препарату *Enterococcus faecium*, *Ureaplasma urealyticum*, *Nocardia asteroides*, *Treponema pallidum*. Резистентність до ципрофлоксацину розвивається повільно і поступово ("багатоступінчастий" тип).

Поширеність резистентних штамів може змінюватись залежно від географічного регіону і, крім того, змінюватись із часом. Бажано використовувати місцеву інформацію чутливості мікроорганізмів до ципрофлоксацину, особливо у випадках лікування тяжких інфекцій. Надана інформація дозволяє отримати лише приблизні показники чутливості і резистентності тих або інших мікроорганізмів до ципрофлоксацину.

#### Фармакокінетика.

##### Всмоктування.

Після прийому препарату внутрішньо ципрофлоксацин швидко всмоктується з травного тракту (переважно у тонкій кишці). Плазмові рівні дозозалежні; максимальна концентрація препарату досягається через 0,5 - 2 години після застосування.

Одочасний прийом їжі і ципрофлоксацину має обмежений, але клінічно незначний ефект на фармакокінетичні параметри максимальної концентрації в плазмі крові і площі під кривою «концентрація-час». Немає необхідності в особливих рекомендаціях щодо прийому ципрофлоксацину та їжі.

##### Розподіл.

Ципрофлоксацин добре розподіляється в тканинах і рідинах організму, об'єм розподілу високий, хоча дещо нижчий у пацієнтів літнього віку. Зв'язування з білками плазми низьке (19 - 40 %).

##### Метаболізм.

Ципрофлоксацин метаболізується при першому проходженні через печінку.

##### Виведення.

Ципрофлоксацин і його метаболіти виводяться швидко, в основному нирками. Після разового прийому дози ципрофлоксацину 55 % препарату виводиться з сечею і 39 % – з калом. Крива виведення – лінійна і після неодноразових доз з інтервалом 12 годин не спостерігається його подальше накопичення. Після розподілу препарату досягається рівновага (після 4 - 5 напіввиведень). Період напіввиведення ципрофлоксацину становить 3,1 - 5,1 години.

Дослідження, проведені з ципрофлоксацином у пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю (сироватковий креатинін більше 265 мкмоль/л або кліренс креатиніну менше 20 мл/хв), продемонстрували або подвійний період напіввиведення, або коливання в періоді напіввиведення.

У пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю загальна добова доза має бути скорочена навіпіл, хоча рівень препарату в сироватці крові являє собою найбільш надійну підставу для коригування доз за необхідності.

Результати фармакокінетичних досліджень у дітей з кістозною фіброзою показали, що може бути

Сторінка 7 з 7. Видавець: Державний експертний центр МОЗ України  
рекомендований прийом дози по 20 мг/кг маси тіла 2 рази на добу для досягнення плазмової концентрації, сумісної з плазмовою концентрацією у дорослих, що досягається з адекватними рекомендованими дозами.

**Фармацевтичні характеристики.**

**Основні фізико-хімічні властивості:**

*таблетки 250 мг:* білі або майже білі, круглі таблетки, вкриті оболонкою з фасками та позначенням «СFT» з одного боку і «250» – з іншого, а також ромбом з обох боків;

*таблетки 500 мг:* білі або майже білі, круглі таблетки, вкриті оболонкою з фасками та позначенням «СFT» з одного боку і «500» – з іншого, а також ромбом з обох боків.

**Термін придатності.**

3 роки.

**Умови зберігання.**

Зберігати в сухому місці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

**Упаковка.**

По 10 таблеток у блістері; по 1 блістеру в картонній упаковці.

**Категорія відпуску.**

За рецептом.

**Виробник.**

“Ранбаксі Лабораторіз Лімітед”.

**Місцезнаходження.**

Industrial Area – 3, Dewas – 455001, India.

Plot № B-2, Madkai Industrial Estate, Ponda, Goa – 403 404, India