*To be sold by retail on the prescription of a Registered Medical Practitioner only.*

# Cholera Vaccine (Inactivated, Oral) IP

**HILLCHOL®**

**1. Generic Name**
Cholera Vaccine (Inactivated, Oral) IP

**2. Qualitative and quantitative composition**
Each dose of 1.5 mL contains:
*V. cholerae* (O1 El Tor Hikojima serotype recombinant strain)
Formaldehyde inactivated whole cell ..... ≥ 900 µg of LPS
Phosphate buffered saline..... q.s. to 1.5 mL

**3. Dosage form and strength**
Suspension for Oral Administration in single dose (1.5 mL) respule.

**4. Clinical particulars**

**4.1 Therapeutic indication**
For active immunization against Diarrhoeal infection caused by *V. cholerae* to the children, adolescents and adults aged 1 year and above with administration of two doses on Day 0 and Day 14 .

**4.2 Posology and method of administration**
Two doses of 1.5mL of **HILLCHOL®** are to be administered orally with an interval of two weeks (doses on Day 0 and Day 14).

[INSTRUCTION FOR USE]
- The vaccine should be administered to children, adolescents and adults aged 1 year and above.
- Two doses of vaccine should be given at an interval of two weeks.
- The vaccine is presented as a suspension. Therefore, after shaking the vaccine container rigorously, 1.5 mL of the vaccine should be squirted into the mouth.
- Give a sip of potable water (particularly to children) after administering the vaccine that has an unpleasant taste to avoid vomiting (does not have to be given to each person vaccinated).
- The vaccine is only presented in a liquid form. Frozen forms of this vaccines are not permitted and should be discarded.
- The vaccine should not be administered parenterally (intramuscularly, subcutaneously or intravenously). The vaccine is only recommended for oral administration.

**4.3 Contraindications**
- The vaccine should not be administered to persons with either known hypersensitivity to any component of the vaccine, or having shown signs of severe reaction to the previously taken dose.
- Immunization with **HILLCHOL®** should be delayed in the presence of any acute illness, including acute gastrointestinal illness or acute febrile illness.

**4.4 Special warnings and precautions for use**
- Like all other vaccines, supervision and appropriate medical treatment should always be available to treat any anaphylactic reactions following immunization. Vaccinees should remain under medical supervision for at least 30 minutes after vaccination.
- Concurrent illness: As with other vaccines, administration of **HILLCHOL®** should be postponed in individuals suffering from an acute severe febrile illness/acute infection.

**4.5 Drugs interactions**
No interaction studies have been performed.

**4.6 Use in special populations (such as pregnant women, lactating women, paediatric patients, geriatric patients etc.)**
No data available

**4.7 Effects on ability to drive and use machines**
No studies for the effect of **HILLCHOL®** on the ability to drive and use machines have been performed

**4.8 Undesirable effects**
**Phase 1/2: Safety and Immunogenicity trial**
A phase 1/2 randomized, open-labeled safety and immunogenicity clinical trial of **HILLCHOL®** OCV (Oral Cholera Vaccine) was conducted in Mirpur area of Dhaka, Bangladesh from July 2016 to May in 2017 (registered at ClinicalTrials.gov; registration no. NCT02823899).

The WHO prequalified Shanchol™ OCV was used as the comparator. The study evaluated **HILLCHOL®** vaccine with two different potency; not less than 600 µg /mL and not less than 900 µg /mL total O1 LPS as measured by Inhibition ELISA along with comparator vaccine.

A total of 840 healthy participants, with 280 individuals each receiving **HILLCHOL®** (high dose vaccine), **HILLCHOL®** (low dose vaccine), and Shanchol™ (comparator vaccine). The study was conducted in three age descending cohorts consisting of Group I - 360 participants of age 18 - 45 years ("adults"), Group II - 240 participants of age 5 - 17 years ("older children") and Group III - 240 participants of age 1 - <5 years ("younger children"). Participants in each cohort were randomized to receive either test or comparator vaccine. As low dose was found to be inferior in terms of immunogenicity to high dose and Shanchol; it was decided to focus on the high dose only for further development.

All 820 participants enrolled in the study (20 subjects' loss to follow-up) were included in the safety analysis. The total number of solicited symptoms were similar amongst high dose with 9.2% (95% CI; 6.8-11.6) low dose with 8.5% (95% CI; 6.2-10.8) and comparator vaccine groups 9.6% (95% CI; 7.1-12.1) as per attached Phase 1/2 Clinical study report.

Safety of 2 doses of **HILLCHOL®** formulations A and B evaluated in human population aged 1 year and above in three age cohorts. Safety analysis was done for 820 participants in total, who completed the study as per protocol compliance. All safety events were compared to comparator vaccine Shanchol™ in age cohort independently.

For solicited AEs, the occurrence rate of AE was compared for each group in both **HILLCHOL®** formulations with the comparator vaccine. No significant difference was observed in the rate of occurrence between **HILLCHOL®** high dose, **HILLCHOL®** low dose, and comparator arms.

In the adult age cohort, the commonest solicited AE observed was weakness, at a frequency of 4.2% in Shanchol™ recipients 3.3%, and 4.2% in **HILLCHOL®** high and low dose recipients. This was followed by vertigo observed in 3.8% of Shanchol™ recipients and 2.9% and 3.3% in **HILLCHOL®** high and low dose recipients.

Among older children, nausea is the commonest AE in Shanchol™ recipients 4.5% and vertigo is the commonest in **HILLCHOL®** high dose recipients 3.8%. Similarly, among younger children diarrhoea and fever are the commonest AE in Shanchol recipients 3.8%, and vomiting and cough are the commonest in **HILLCHOL®** high dose recipients 3.1%.

The frequency of AEs after the first dose was slightly higher across age groups for (Shanchol™ 12.9% and **HILLCHOL®** both high and low dose each of 10.4% vaccine recipients after the first dose), then second dose, 6.2%, 8.1%, and 6.5% respectively for Shanchol™ and **HILLCHOL®** high and low dose vaccine recipients.

For unsolicited AEs, 13 cases were observed in total with no significant difference in distribution between **HILLCHOL®** high dose, low dose control vaccine. Out of 13 unsolicited AEs, only 2 cases were rated grade 3 severity in nature. All unsolicited AE resolved without any complication or sequelae. There were no SAEs reported during the entire duration of the study, in any of the age cohorts.

**Phase 3-Safety and Immunogenicity study**
A phase 3 randomized, modified double-blind, multi-centric, comparative study, to evaluate the non-inferiority of immunogenicity and safety of single strain oral cholera vaccine **HILLCHOL®** (BBV131) to the comparator vaccine Shanchol™ along with lot-to-lot consistency of **HILLCHOL®** (BBV131) was conducted in India with CTRI registration No:CTRI/2022/01/039734.

A total of 1800 participants in 3 age groups; Group 1: ≥18 years, Group 2:≥5 to <18 and Group 3: ≥1 to <5 years. Participants in each age group were randomised to receive either **HILLCHOL®** (3 lots) or Shanchol™ in 1:1:1:1 ratio. In each age group **HILLCHOL®** recipients were 450 and Shanchol™ recipients were 150.

All the 1800 subjects followed up till day 180.

A total of 257 AEs were reported from 236 (13.1%) subjects in the study. The AE incidence was similar across the study age Groups I, II and III, and comparable for the **HILLCHOL®** (BBV131) and Shanchol™ arms.

In the Group I (Age ≥ 18 years), a total of 85 AEs were reported from 77 (12.8%) subjects - 68 AEs in 61 (13.6%) subjects from **HILLCHOL®** (BBV131) arm, and 17 AEs from 16 (10.7%) subjects from Shanchol™ arm.

In the Group II (Age ≥ 5 to < 18 years), a total of 95 AEs were reported from 87 (14.5%) subjects – 74 AEs in 66 (14.7%) subjects from **HILLCHOL®** (BBV131) arm, and 21 AEs from 21 (14.0%) subjects from Shanchol™ arm.

In the Group III (Age ≥ 1 to < 5 years), a total of 77 AEs were reported from 72 (12.0%) subjects – 58 AEs in 53 (11.8%) subjects from **HILLCHOL®** (BBV131) arm, and 19 AEs from 19 (12.7%) subjects from Shanchol™ arm.

Of the 257 reported AEs, 216 AEs in 206 (11.4%) subjects were considered related to the vaccine – 167 AEs in 158 (11.7%) subjects of **HILLCHOL®** (BBV131) group and 49 AEs in 48 (10.7%) subjects of Shanchol™ group.

Overall in the study, the commonly reported AE Participants (occurring in ≥ 1% overall subjects) were oropharyngeal pain [1.9% overall; 2.0% in **HILLCHOL®** (BBV131) and 1.8% in Shanchol™ arms], dry mouth [1.8% overall; 1.9% in **HILLCHOL®** (BBV131) and 1.6% in Shanchol™ arms], pyrexia [1.8% overall; 1.7% in **HILLCHOL®** (BBV131) and 2.0% in Shanchol™ arms], nausea [1.4% overall; 1.5% in **HILLCHOL®** (BBV131) and 1.3% in Shanchol™ arms], headache [1.4% overall; 1.2% in **HILLCHOL®** (BBV131) and 2.2% in Shanchol™ arms], cough [1.3% overall, 1.4% in **HILLCHOL®** (BBV131) and 1.1% in Shanchol™ arms], and vomiting [1.1% overall; 1.4% in **HILLCHOL®** (BBV131) and 0.2% in Shanchol™ arms].

**Solicited Adverse Events:**
Overall, 202 solicited AEs were reported by 195 (10.8%) subjects during 7-day follow-up period after overall, 2 doses – 116 solicited AEs [in 116 (6.4% subjects)] were reported during the 7-day follow-up period after Dose 1 and 86 solicited AEs [in 86 (4.8%) subjects] were reported during the 7-day follow-up period after Dose 2. Of the overall 202 solicited AEs during the 7- day follow-up period in the study, 74 AEs were reported from 70 subjects (11.4%) in Group I, 67 AEs from 65 (10.8%) subjects in Group II, 61 AEs from 60 (10.0%) subjects in Group III. The incidence of solicited AEs during the 7-day follow-up period were comparable across all study age groups and for **HILLCHOL®** (BBV131) and Shanchol™ arms. A majority of these solicited AEs (197 of 202 AEs) were of mild severity, 5 solicited AEs were of moderate severity; none were severe.

The commonly reported solicited AE Participants (occurring in ≥ 1% overall subjects) during 7-day follow-up period after overall dose were oropharyngeal pain [1.9% overall; 1.9% in **HILLCHOL®** (BBV131) and 1.8% in Shanchol™ arms], dry mouth [1.8% overall; 1.9% in **HILLCHOL®** (BBV131) and 1.6% in Shanchol™ arms], nausea [1.4% overall; 1.5% in **HILLCHOL®** (BBV131) and 1.3% in Shanchol™ arms], headache [1.2% overall; 1.0% in **HILLCHOL®** (BBV131) and 2.0% in Shanchol™ arms], cough [1.1% overall, 1.1% in **HILLCHOL®** (BBV131) and 1.1% in Shanchol™ arms], and vomiting [1.1% overall; 1.4% in **HILLCHOL®** (BBV131) and 0.2% in Shanchol™ arms].

The commonly reported solicited AE Participants during 7-day follow-up period after dose 1 were nausea [1.1% overall; 1.1% in **HILLCHOL®** (BBV131) and 1.1% in Shanchol™ arms] and oropharyngeal pain [1.0% overall; 1.0% in **HILLCHOL®** (BBV131) and 0.9% in Shanchol™ arms], dry mouth [0.8% overall; 0.9% in **HILLCHOL®** (BBV131) and 0.7% in Shanchol™ arms], vomiting [0.8% overall; 1.0% in **HILLCHOL®** (BBV131) and 0.2% in Shanchol™ arms], headache [0.8% overall; 0.7% in **HILLCHOL®** (BBV131) and 1.1% in Shanchol™ arms], and cough [0.6% overall; 0.4% in **HILLCHOL®** (BBV131) and 0.9% in Shanchol™ arms].

The commonly reported solicited AE Participants during 7-day follow-up period after dose 2 were dry mouth [1.0% overall; 1.0% in **HILLCHOL®** (BBV131) and 0.9% in Shanchol™ arms], oropharyngeal pain [0.9% overall; 0.9% in **HILLCHOL®** (BBV131) and 0.9% in Shanchol™ arms], and cough [0.6% overall, 0.7% in **HILLCHOL®** (BBV131) and 0.2% in Shanchol™ arms].

All the solicited AEs reported during the 7-day follow-up period post dose were considered related to the study vaccine.

Majority of the solicited AEs reported in the study were mild in nature, and none of the solicited AEs were severe.

All local solicited AEs were mild in nature; none were moderate or severe.

The 5 solicited AEs with moderate intensity were systemic AEs reported by subjects in **HILLCHOL®** (BBV131) arm and included headache (1 subject in Group I), abdominal pain upper (2 subjects in Group II, 1 subject in Group III), and pyrexia (1 subject in Group III).

**Unsolicited Adverse Events:**
Overall, 54 unsolicited AEs were reported from 46 (2.6%) subjects during the entire study period - 43 unsolicited AEs in 35 (2.6%) subjects from the **HILLCHOL®** (BBV131) group and 11 unsolicited AEs in 11 (2.4%) subjects from the Shanchol™ group. Pyrexia was the most common unsolicited AE (1.1%), followed by diarrhoea (0.5%), nasopharyngitis (0.3%), headache (0.3%), and cough (0.2%), with a comparable incidence across the **HILLCHOL®** (BBV131) vs. Shanchol™ arms for all the study groups. Of the 54 reported unsolicited AEs [46 (2.6%) subjects], 13 AEs in 12 (0.7%) subjects were considered related to the study vaccine: 10 AEs in 9 (0.7%) in **HILLCHOL®** (BBV131) vs. 3 AEs in 3 (0.7%) subjects in Shanchol™]. Related unsolicited AEs in the study included diarrhoea (0.4%); pain, nasopharyngitis, and sneezing (0.1% each) with no major differences between the vaccine arms across the study groups.

Overall, during the 14-day follow-up period after overall dose in the study, 12 unsolicited AEs were reported from 12 (0.7%) subjects: 9 (0.7%) subjects in the **HILLCHOL®** (BBV131) and 3 (0.7%) subjects in the Shanchol™ arms. Of the 12 unsolicited AEs during 14-day follow-up period, 8 AEs occurred in 8 (0.4%) subjects during 14-day follow-up post Dose 1, and 4 AEs occurred in 4 (0.2%) subjects during 14-day follow-up post Dose 2.

Group I (Age ≥ 18 years) reported no unsolicited AEs during the 14-day follow-up period. Group II (Age ≥ 5 to < 18 years) reported 10 unsolicited AEs from 10 (1.7%) subjects during the 14-day follow-up period: 1.6% in **HILLCHOL®** (BBV131) vs. 2.0% in Shanchol™ arms. Group III (Age ≥ 1 to < 5 years) reported 2 unsolicited AEs from 2 (0.3%) subjects during the 14-day follow-up period: 0.4% in **HILLCHOL®** (BBV131) vs. 0.0% in Shanchol™ arms.

All the unsolicited AEs occurring during the 14-day follow-up period were mild; none were severe. The reported unsolicited AEs during the 14-day follow-up period were diarrhoea [8 (0.4%)], and pain [2 (0.1%)], nasopharyngitis [1 (0.1%)], and sneezing [1 (0.1%)], with no major differences between the study vaccine arms across the study age groups.

Outcome of all the 257 AEs reported in the study were considered as recovered/resolved.

**Safety Conclusions:**
The overall incidence of solicited AEs and unsolicited AEs during the entire study was similar across subjects receiving **HILLCHOL®** (BBV131) or Shanchol™ for all study age Groups I, II, and III.

There were no immediate AEs reported within 30 minutes post each dose in any subject in the study.

There were no reports of any medically attended AEs (MAAEs), AE of special interest (AESI), serious adverse events (SAEs), AEs leading to discontinuation or death from any subject in the study.

To conclude, vaccination with **HILLCHOL®** (BBV131) was well-tolerated with no unexpected safety concerns raised over a period of 6 months post vaccination. **HILLCHOL®** (BBV131) vaccine exhibited a good reactogenicity profile, and all adverse events (solicited, unsolicited, and other AEs) were well balanced between **HILLCHOL®** (BBV131) and Shanchol™ arms for all the study groups.

**4.9 Overdose**
No case of overdose has been reported.

**5 PHARMACOLOGICAL PROPERTIES**
**5.1 Mechanism of Action**
**HILLCHOL®** is a vaccine that contains formalin-inactivated bacteria from a stable recombinant strain of *Vibrio cholerae* O1 El Tor Hikojima serotype. This strain expresses of approximately 50% each of Ogawa and Inaba antigens. When administered orally, the vaccine has been proven to be effective in inducing local immunity in the gastrointestinal tract. The vaccine functions by inducing an antibody response locally, which prevents the bacteria from attaching to the intestinal wall. This, in turn, impedes colonization of both *V. cholerae* O1. It's important to note that the protection against cholera is specific to both the biotype and serotype.

**5.2 Pharmacodynamic properties**
Pharmacotherapeutic group: Vaccine, ATC code: J07AE01

Cholera is an acute diarrheal infection caused by oral intake of food or water contaminated with the bacterium *Vibrio cholerae* of serogroup O1 and O139. O1 has two biotypes, classical and El Tor, and three serotypes, Ogawa, Inaba and Hikojima (rare). The Ogawa and Inaba strains are agglutinated by their own respective specific sera, while Hikojima strain is agglutinated by both Ogawa and Inaba anti-sera. **HILLCHOL®**; a novel cholera vaccine consists of formalin-inactivated bacteria of a stable recombinant *Vibrio cholerae* O1 El Tor Hikojima serotype strain expressing approximately 50% each of Ogawa and Inaba O1 LPS antigens.

A phase 3 randomized, modified double-blind, multi-centric, comparative study, to evaluate the non-inferiority of immunogenicity and safety of single strain oral cholera vaccine **HILLCHOL®** (BBV131) to the comparator vaccine Shanchol™ along with lot-to-lot consistency of **HILLCHOL®** (BBV131).

A Phase III multicentric clinical study compared non-inferiority, safety, and an immunological lot-to-lot consistency of **HILLCHOL®** (BBV131) with control vaccine in three different age cohorts (≥18 years, ≥5 to <18 and ≥1 to <5 years), enrolled a total of 1800 participants and all the participants received the two doses of vaccine on day 0 and day 14.

The study measured the vaccine-induced immune response of participants who received the **HILLCHOL®** vaccine and a control vaccine.

**Anti-Ogawa Antibody Titers:**
Pre-immunization GMT of anti-Ogawa antibody of **HILLCHOL®** vaccine cohort is 33.9 [30.68, 37.53] and in individually Group 1, Group 2 and Group 3 participants titers are 41.0 [33.86, 49.72], 33.1 [28.12, 39.06], 28.7 [24.34, 33.88] respectively.

Post-immunization with two doses of **HILLCHOL®** vaccine GMT; Seroconversion (SCR) of anti-Ogawa antibody titer is 249.1 [227.89, 272.35]; SCR 68.25 [65.69, 70.74] and in individually Group 1, Group 2 and Group 3 participants titers are 270.1 [235.22, 310.22]; SCR 69.11 [64.62, 73.35], 261.7 [221.23, 309.69]; SCR 67.11 [62.54, 71.46], 218.6 [187.11, 255.45]; 68.53 [64.00, 72.80] respectively.

Vaccine induced immune response persistence was assessed till 6 months and anti –Ogawa antibody titer is 71.9 [65.07, 79.36] and in individually Group 1, Group 2 and Group 3 participants titers are 76.7 [65.24, 90.27], 75.8 [64.40, 89.27], 63.8 [52.76, 77.09] respectively.

Pre-immunization GMT of anti-Ogawa antibody of control vaccine cohort is 29.7 [25.02, 35.34] and in individually Group 1, Group 2 and Group 3 participants titers are 34.1 [24.67, 47.13], 31.3 [23.26, 42.09], 24.7 [18.65, 32.63] respectively.

Post-immunization with two doses of control vaccine GMT; Seroconversion (SCR) of anti-Ogawa antibody titer is 261.3 [225.32, 303.14]; SCR 67.93 [63.39, 72.23] and in individually Group 1, Group 2 and Group 3 participants titers are 274.2 [209.68, 358.55]; SCR 69.80 [61.75, 77.04], 284.8 [225.36, 359.94]; SCR 66.67 [58.52, 74.14], 228.7 [174.29, 299.97]; SCR 67.33 [59.21, 74.76] respectively.

Vaccine induced immune response persistence of anti –Ogawa antibody titer in control vaccine cohort is 83.6 [70.42, 99.27] and in individually Group 1, Group 2 and Group 3 participants titers are 70.8 [54.39, 92.11], 95.6 [73.46, 124.30], 86.5 [60.29, 124.18] respectively.

**Anti-Inaba Antibody Titers:**
Pre-immunization GMT of anti-Inaba antibody of **HILLCHOL®** vaccine cohort is 20.7 [18.78, 22.89] and in individually Group 1, Group 2 and Group 3 participants titers are 20.7 [17.36, 24.66], 21.4 [18.06, 25.29], 20.2 [16.99, 23.93] respectively.

Post-immunization with two doses of **HILLCHOL®** vaccine GMT; Seroconversion (SCR) of anti-Inaba antibody titer is 196.3 [178.58, 215.86]; SCR 69.52 [66.98, 71.97] and in individually Group 1, Group 2 and Group 3 participants titers are 198.4 [168.71, 233.38]; SCR 69.33 [64.84, 73.57], 201.4 [171.00, 237.22]; SCR 70.02 [65.54, 74.24], 189.4 [160.13, 223.9]; 69.20 [64.69, 73.44] respectively.

Vaccine induced immune response persistence was assessed till 6 months and anti –Inaba antibody titer is 64.5 [58.35, 71.38] and in individually Group 1, Group 2 and Group 3 participants titers are 58.2 [49.06, 69.07], 66.1 [55.68, 78.47], 70.0 [58.34, 83.87] respectively.

Pre-immunization GMT of anti-Inaba antibody titer of control vaccine cohort is 25.1 [21.09, 29.96] and in individually Group 1, Group 2 and Group 3 participants titers are 25.1 [18.48, 34.08], 21.6 [16.23, 28.77], 29.3 [21.18, 40.50] respectively.

Post-immunization with two doses of control vaccine GMT; Seroconversion (SCR) of anti-Inaba antibody titer is 194.9 [168.90, 224.96]; SCR 67.48 [62.93, 71.80] and in individually Group 1, Group 2 and Group 3 participants titers are 205.7 [157.96, 267.98]; SCR 69.80 [61.75, 77.04], 189.0 [143.76, 248.49]; SCR 69.33 [61.29, 76.59], 190.5 [154.85, 234.43]; SCR 63.33 [55.08, 71.04] respectively.

Vaccine induced immune response persistence of anti-Inaba antibody titer in control vaccine cohort is 71.0 [58.95,85.41] and in individually Group 1, Group 2 and Group 3 participants titers are 53.7 [39.63, 72.77], 88.2 [65.79,118.13], 75.6 [52.49,109.00] respectively.

Based on historical data we observed a slight decrease in GMT following 2-dose interval, which is a well-established phenomenon.

**Lot-Consistency:**
A lot-to-lot consistency for **HILLCHOL®** (BBV131) immune response was demonstrated based on comparable anti-Ogawa and anti-Inaba serotype antibody titres seroconversion rate across all 3 Lots.

The lot-to-lot consistency evaluation for **HILLCHOL®** was also essential to provide an assessment of manufacturing consistency in addition to the information provided on the manufacturing process. In the phase 3 study the batch-wise comparison of GMTs of anti-Ogawa and anti-Inaba antibodies for **HILLCHOL®** (BBV131) group was studied and the criterion for consistency of 3 lots of **HILLCHOL®** (BBV131) was two-sided 95% CI for GMT ratio of any 2 lots had lower limit ≥ 0.667 and upper limit ≤ 1.5.

| Description | HILLCHOL®(BBV131) Lot 1 (N=447) | HILLCHOL®(BBV131) Lot 2 (N=449) | HILLCHOL®(BBV131) Lot 1 (N=447) | HILLCHOL®(BBV131) Lot 3 (N=449) | HILLCHOL®(BBV131) Lot 2 (N=449) | HILLCHOL®(BBV131) Lot 3 (N=449) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Seroconversion rate: Anti-Ogawa vibriocidal antibody titer (IU/mL) | | | | | | |
| n (%) | 295 (66.00) | 312 (69.49) | 295 (66.00) | 311 (69.27) | 312 (69.49) | 311 (69.27) |
| 95% CI # | -0.0349 [-0.096, 0.026] | | -0.0327 [-0.094, 0.029] | | 0.0022 [-0.058, 0.063] | |
| Seroconversion rate: Anti-Inaba vibriocidal antibody titer (IU/mL) | | | | | | |
| n (%) | 319 (71.36) | 296 (65.92) | 319 (71.36) | 320 (71.27) | 296 (65.92) | 320 (71.27) |
| 95% CI # | 0.0544 [-0.006, 0.115] | | -0.0010 [-0.058, 0.060] | | -0.0535 [-0.114, 0.007] | |

# The 95% CIs were calculated by a likelihood score method

The Phase 3 study data has proven that **HILLCHOL®** vaccine is non-inferior [The non-inferiority criterion – lower bound 95% CI ≥ -10%] in terms of safety and immunogenicity to the WHO pre-qualified control vaccine in all the age groups. The vaccine's immune response was consistent across three lots and were non-inferior to each other, meeting regulatory requirements.

The Phase 3 study data has proven that **HILLCHOL®** (BBV131) to be non-inferior to the WHO pre-qualified control vaccine in all the age groups for immunogenicity based on seroconversion rates against Ogawa and Inaba serotypes, following 2 doses across all age groups. Lot-to-lot consistency for **HILLCHOL®** (BBV131) immune response was demonstrated,and were non-inferior to each other, meeting regulatory requirements. The **HILLCHOL®** vaccine was well-tolerated with no unexpected safety concerns raised over 6 months post-vaccination.

**5.3 Pharmacokinetic properties**
Evaluation of pharmacokinetic properties is not required for vaccines.

**6. Nonclinical properties**
**6.1 Animal Toxicology or Pharmacology**
Pre-clinical studies were performed both by Bharat Biotech International Limited and MSD Welcome Trust Hilleman Laboratories Private Limited, from whom this Technology has been licensed. These studies were performed as per the regulatory guidelines, in both rodent (Sprague Dawley &Wistar Rats) and non-rodent (New Zealand White Rabbits) models, upon administration of N+1 dose regimen (3doses) at 14-day interval by Oral route, followed by 14-day recovery period. Safety was well tolerated and there were no treatment related changes observed, in any of the tested parameters such as clinical pathology, gross pathology and microscopic investigations. Moreover, all animals showed good immunogenicity, by eliciting antigenspecific IgG and IgA binding titers. Further, abnormal toxicity studies conducted in mice and guinea pigs, as per the regulatory guidelines, also revealed that the vaccine is safe, with no mortality and no abnormal clinical signs, in any of the animals tested.

**7. Description**
Cholera Vaccine (Inactivated, oral) is a uniform, turbid brownish suspension free of aggregates and extraneous particles. Each dose of 1.5mL contains *V. cholerae* (O1 El Tor Hikojima Serotype recombinant strain) formaldehyde Inactivated Whole Cell ≥ 900µg of LPS.

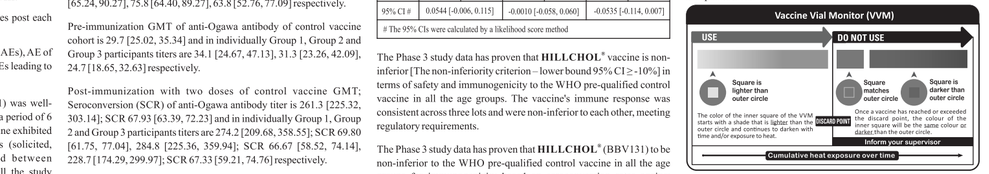
**8. Pharmaceutical particulars**
**8.1 Incompatibilities**
The vaccine should not be mixed with any other medicinal products or active immunizing agents.

**8.2 Shelf life**
The expiry date of **HILLCHOL®** is indicated on the label and carton of the vaccine.

**8.3 Packaging information**
1.5mL (single dose) oral suspension in a respule (polyethylene) presented in a multi-monodose (5 single dose) respules connected by a stripbar.

**8.4 Storage and handing instructions**
The Vaccine should be stored at + **2°C to + 8°C**.
**Do not freeze.** Discard if the vaccine has been frozen. Vaccine will be seriously damaged if the frozen at temperatures below 0°C.
Keep out of reach of children.
**Shake well before use.**
Do not use the vaccine after the expiration date shown on the label.
Discard the used oral Respules in approved biological waste containers according to local regulations.

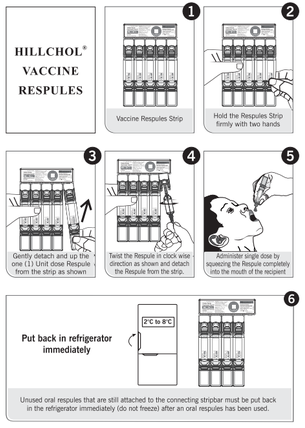
**The Vaccine Vial Monitor (Optional):**
The Vaccine Vial Monitors (VVM) are on the label of **HILLCHOL®** vaccine supplied through Bharat Biotech International Limited. The colour dot that appears on the label on the connecting stripbar of the multi-monodose (5 dose) respules is a VVM. This is a time-temperature sensitive dot that provides an indication of the cumulative heat to which the respules have been exposed. It warns the end user when exposure to heat is likely to have degraded the vaccine beyond an acceptable level.




The interpretation of the VVM is simple. Focus on the inner square. Its colour will change progressively. As long as the colour of this square is lighter than the colour of the outer circle, then the vaccine can be used.

As soon as the colour of the inner square is the same colour as the outer circle or of a darker colour than the outer circle, then the respules strip should be discarded.

**Administration of HILLCHOL® vaccine:**




**9. Patient Counselling Information**
**HILLCHOL®** is a Cholera vaccine that helps to prevent cholera. It is an oral vaccine that comes in the form of a uniform, turbid brownish suspension that is free from aggregates and extraneous particles. Each dose of the vaccine is 1.5 mL and contains *V. cholerae* (O1 El Tor Hikojima Serotype recombinant strain) formaldehyde Inactivated Whole Cell that is equal to or greater than 900 µg of LPS.

The most common side effects of the vaccine include oropharyngeal pain, dry mouth, headache, cough, vomiting, weakness, vertigo, fever, and nausea. Although it is rare, there is a chance of a severe allergic reaction (anaphylaxis) occurring.

As a precaution, the vaccinator may ask you to wait for 30 minutes after each dose of the vaccination at the place where you receive the vaccine. This is to monitor you for adverse reactions if any. If you experience any side effects or adverse reactions, please contact or visit your healthcare provider or vaccinator.

**10. Details of manufacturer**
Manufactured & Marketed by:

BHARAT BIOTECH Lead Innovation

**Bharat Biotech International Limited,**
Sy. No. 230, 231 & 235, Genome Valley, Turkapally, Shamirpet Mandal, Medchal - Malkajgiri District - 500 078, Telangana State, India.

**11. Details of permission or licence number with date**
Permission No.: MF/BIO/24/000043
Date: 16-APR-2024

**12. Date of revision**
July 2025

1400002457
46PPIB.01

For complaints and suggestions about the product, and any adverse event, Please email feedback@bharatbiotech.com or call on Toll free number 1800 102 2245

www.bharatbiotech.com

® Registered Trademark

Front Side

केवल पंजीकृत मेडिकल प्रैक्टिशनर के नुस्खे पर ही खुदरा बिक्री की जाएगी

# हैजा टीका (निष्क्रिय, ओरल) आईपी

# **हिलकोल**®

**1. जेनेरिक नाम**
हैजा टीका (निष्क्रिय, ओरल) आईपी

**2. गुणात्मक और मात्रात्मक संरचना**
1.5 एमएल की प्रत्येक खुराक में शामिल हैं:
वी. कॉलेरी (O1 एल टोर हिकोजिमा सीरोटाइप रीकॉम्बिनेंट स्ट्रेन)
फॉर्मेल्डिहाइड निष्क्रिय संपूर्ण कोशिका ..... एलपीएस का ≥ 900 μg
फॉस्फेट बफर्ड सेलाईन..................... क्यू.एस. 1.5 एमएल तक

**3. खुराक का रूप और शक्ति**
एकल खुराक (1.5 एमएल) रेस्प्यूल में ओरल प्रशासन के लिए सस्पेंशन।

**4. नैदानिक विवरण**
**4.1 चिकित्सीय संकेत**
एक वर्ष या उससे अधिक आयु के बच्चों, किशोरों और वयस्कों को वी. कोलेरा के कारण होने वाले डायरिया संक्रमण के विरुद्ध सक्रिय टीकाकरण दिन 0 और दिन 14 पर दो खुराकों के लिए।

**4.2 पोसोलॉजी और देने की विधि**
**हिलकोल**® की 1.5 एमएल की दो खुराकें दो सप्ताह (दिन 0 और दिन 14 पर खुराक) के अंतराल पर खिलानी हैं

[उपयोग के लिए निर्देश]
- यह टीका 1 वर्ष या उससे अधिक उम्र के बच्चों, किशोरों और वयस्कों को लगाया जाना चाहिए
- टीके की दो खुराक दो सप्ताह के अंतराल पर दी जानी चाहिए।
- टीके को सस्पेंशन के रूप में प्रस्तुत किया गया है। इसलिए, टीके के कंटेनर को जोर से हिलाने के बाद 1.5 एमएल टीका मुंह में डालनी चाहिए।
- टीका लगाने के बाद उल्टी से बचने के लिए एक घूंट पीने योग्य पानी दें (विशेषकर बच्चों को) जिसका स्वाद अप्रिय है (इसे टीका लगाए गए प्रत्येक व्यक्ति को देने की आवश्यकता नहीं है)
- टीका केवल तरल रूप में प्रस्तुत किया गया है। इस टीके के जमे हुए रूपों की अनुमति नहीं है और इन्हें त्याग दिया जाना चाहिए
- टीके को पैरेन्टेरली (इंट्रामस्क्युलर, चमड़े के नीचे या अंतःशिरा) नहीं दिया जाना चाहिए। टीका केवल मुँह मे खिलाने के लिए अनुशंसित है।

**4.3 मतभेद**
- टीका ऐसे व्यक्तियों को नहीं दिया जाना चाहिए जिनमें टीके के किसी भी घटक के प्रति ज्ञात अतिसंवेदनशीलता हो, या जिनमें पहले ली गई खुराक पर गंभीर प्रतिक्रिया के लक्षण दिखाई दे रहे हों।
- तीव्र गैस्ट्रोइंटेस्टाइनल बीमारी या तीव्र ज्वर संबंधी बीमारी सहित किसी भी गंभीर बीमारी की उपस्थिति में **हिलकोल**® टीकाकरण को विलंबित किया जाना चाहिए।

**4.4 उपयोग के लिए विशेष चेतावनियाँ और सावधानियाँ**
- अन्य सभी टीकों की तरह, टीकाकरण के बाद किसी भी एनाफिलेक्टिक प्रतिक्रिया के इलाज के लिए पर्यवेक्षण और उचित चिकित्सा उपचार हमेशा उपलब्ध होना चाहिए। टीका लगवाने वालों को टीकाकरण के बाद कम से कम 30 मिनट तक चिकित्सकीय देखरेख में रहना चाहिए।
- समवर्ती बीमारी: अन्य टीकों की तरह, तीव्र गंभीर ज्वर संबंधी बीमारी/तीव्र संक्रमण से पीड़ित व्यक्तियों को **हिलकोल**® का टीकाकरण स्थगित कर दिया जाना चाहिए।

**4.5 औषधि पारस्परिक क्रिया**
पारस्परिक क्रिया का कोई अध्ययन नहीं किया गया है।

**4.6 विशेष आबादी में उपयोग (जैसे गर्भवती महिलाएं, स्तनपान कराने वाली महिलाएं, बाल रोगी, वृद्ध रोगी आदि)**
कोई डेटा मौजूद नहीं है

**4.7 मशीनों को चलाने और उपयोग करने की क्षमता पर प्रभाव**
मशीनों को चलाने और उपयोग करने की क्षमता पर **हिलकोल**® के प्रभाव का कोई अध्ययन नहीं किया गया है

**4.8 अवांछनीय प्रभाव**
**चरण 1/2: सुरक्षा और इम्यूनोजेनेसिटी परीक्षण**
जुलाई 2016 से मई 2017 तक ढाका, बांग्लादेश के मीरपुर क्षेत्र में **हिलकोल**® ओसीवी (ओरल हैजा वैक्सीन) का एक चरण 1/2 यादृच्छिक, ओपन-लेबल सुरक्षा और इम्यूनोजेनेसिटी क्लिनिकल परीक्षण आयोजित किया गया था (ClinicalTrials.gov पर पंजीकृत; पंजीकरण संख्या एनसीटी02823899)।

डब्ल्यूएचओ द्वारा प्रीक्वालिफाइड शॉनकोल™ OCV को तुलनित्र के रूप में उपयोग किया गया था। अध्ययन ने दो अलग-अलग प्रभावशीलताओं के साथ **हिलकोल**® टीका का मूल्यांकन किया; तुलनित्र टीका के साथ इनहिबिशन एलिसा द्वारा मापा गया कुल O1 एलपीएस 600 μg/ml से कम नहीं और 900 μg/ml से कम नहीं।

कुल 840 स्वस्थ प्रतिभागी, जिनमें से प्रत्येक 280 व्यक्तियों को **हिलकोल**® (उच्च खुराक वाला टीका), **हिलकोल**® (कम खुराक वाला टीका) और शॉनकोल™ (तुलनित्र टीका) प्राप्त हुआ। यह अध्ययन तीन आयु समूहों में आयोजित किया गया था, जिसमें 18 से 45 वर्ष ("वयस्क") के ग्रुप I - 360 प्रतिभागी, 5 से 17 वर्ष की आयु के ग्रुप II - 240 प्रतिभागी ("बड़े बच्चे") और 1 - <5 वर्ष की आयु के ग्रुप III - 240 प्रतिभागी ("छोटे बच्चे") शामिल थे। प्रत्येक समूह में प्रतिभागियों को परीक्षण या तुलनित्र टीका प्राप्त करने के लिए यादृच्छिक किया गया था। चूंकि कम खुराक को उच्च खुराक और शॉनकोल की तुलना में प्रतिरक्षाजनन क्षमता के मामले में कमतर पाया गया; आगे के विकास के लिए केवल उच्च खुराक पर ध्यान केंद्रित करने का निर्णय लिया गया।

संलग्न चरण 1/2 क्लिनिकल अध्ययन रिपोर्ट के अनुसार अध्ययन में नामांकित सभी 820 प्रतिभागियों (फॉलो-अप में 20 प्रतिभागियों का नुकसान) को सुरक्षा विश्लेषण में शामिल किया गया था। अपेक्षित लक्षणों की कुल संख्या 9.2% (95% सीआई; 6.8-11.6) के साथ उच्च खुराक, 8.5% (95% सीआई; 6.2-10.8) के साथ कम खुराक और 9.6% (95% सीआई; 7.1-12.1) के साथ तुलनित्र टीका समूहों के बीच समान थी।

**हिलकोल**® - फॉर्मूलेशन ए और बी की 2 खुराक की सुरक्षा का मूल्यांकन तीन आयु समूहों में 1 वर्ष और उससे अधिक उम्र की मानव आबादी में किया गया। कुल 820 प्रतिभागियों के लिए सुरक्षा विश्लेषण किया गया, जिन्होंने प्रोटोकॉल अनुपालन के अनुसार अध्ययन पूरा किया। सभी सुरक्षा घटनाओं की तुलना स्वतंत्र रूप से आयु समूह में तुलनित्र टीका शॉनकोल™ से की गई।

वांछित एई के लिए, तुलनित्र वैक्सीन के साथ दोनों **हिलकोल**® फॉर्मूलेशन में प्रत्येक समूह के लिए एई की घटना दर की तुलना की गई थी। **हिलकोल**® उच्च खुराक, **हिलकोल**® कम खुराक और तुलनित्र शाखाओं के बीच घटना की दर में कोई महत्वपूर्ण अंतर नहीं देखा गया।

वयस्क आयु समूह में, सबसे आम वांछित एई में कमजोरी देखी गई, शॉनकोल™ प्राप्तकर्ताओं में 4.2% की आवृत्ति पर, **हिलकोल**® उच्च और निम्न खुराक प्राप्तकर्ताओं में 3.3% और 4.2% की आवृत्ति पर। इसके बाद शॉनकोल™ प्राप्तकर्ताओं में से 3.8% में चक्कर आना देखा गया और **हिलकोल**® उच्च और निम्न खुराक प्राप्तकर्ताओं में 2.9% और 3.3% में देखा गया।

बड़े बच्चों में, शॉनकोल™ प्राप्तकर्ताओं 4.5% में मतली सबसे आम एई है और **हिलकोल**® उच्च खुराक प्राप्तकर्ताओं में 3.8% में चक्कर सबसे आम है। इसी प्रकार, छोटे बच्चों में डायरिया और बुखार शॉनकोल प्राप्तकर्ताओं 3.8% में सबसे आम एई हैं, और **हिलकोल**® उच्च खुराक प्राप्तकर्ताओं 3.1% में उल्टी और खांसी सबसे आम हैं।

पहली खुराक के बाद एई की आवृत्ति सभी आयु समूहों में थोड़ी अधिक थी (शॉनकोल™ 12.9% और पहली खुराक के बाद **हिलकोल**® दोनों उच्च और निम्न खुराक टीका प्राप्तकर्ताओं में से प्रत्येक के 10.4%), फिर दूसरी खुराक शॉनकोल™ और **हिलकोल**® उच्च और निम्न खुराक टीका प्राप्तकर्ताओं के लिए क्रमशः 6.2%, 8.1%, और 6.5%।

अवांछित एई के लिए, **हिलकोल**® उच्च खुराक, निम्न खुराक नियंत्रण टीका के बीच वितरण में कोई महत्वपूर्ण अंतर नहीं होने पर कुल 13 मामले देखे गए। 13 अवांछित एई में से, केवल 2 मामलों को प्रकृति में ग्रेड 3 गंभीरता का दर्जा दिया गया था। सभी अवांछित एई को बिना किसी जटिलता या सीक्वेल के हल कर दिया गया। अध्ययन की पूरी अवधि के दौरान किसी भी उम्र के समूह में कोई एसएई नहीं देखी गई।

**चरण 3-सुरक्षा और इम्यूनोजेनेसिटी अध्ययन**
तुलनित्र टीका शॉनकोलTM के साथ एकल स्ट्रेन ओरल हैजा टीका **हिलकोल**® (बीबीवी131) की इम्यूनोजेनेसिटी और सुरक्षा की गैर-हीनता का मूल्यांकन करने के साथ-साथ **हिलकोल**® (बीबीवी131) की लॉट-टू-लॉट स्थिरता का एक चरण 3 यादृच्छिक, संशोधित डबल-ब्लाइंड, बहु-केंद्रित, तुलनात्मक अध्ययन भारत में सीटीआरआई पंजीकरण संख्या: सीटीआरआई/2022/01/039734 के साथ किया गया।

3 आयु समूहों में कुल 1800 प्रतिभागी; समूह 1: ≥ 8 वर्ष, समूह 2: ≥5 वर्ष से <18 वर्ष और समूह 3: ≥1 वर्ष से <5 वर्ष। प्रत्येक आयु वर्ग के प्रतिभागियों को 1:1:1:1 अनुपात में **हिलकोल**® (3 लॉट) या शॉनकोलTM प्राप्त करने के लिए यादृच्छिक किया गया था। प्रत्येक आयु वर्ग में **हिलकोल**® प्राप्तकर्ता 450 थे और शॉनकोलTM प्राप्तकर्ता 150 थे।

180 दिन तक सभी 1800 प्रतिभागियों का फॉलो-अप किया गया।

अध्ययन में 236 (13.1%) प्रतिभागियों से कुल 257 एई मिले। एई घटना अध्ययन आयु समूह I, II और III में समान थी, और **हिलकोल**® (बीबीवी131) और शॉनकोल™ शाखाओं के लिए तुलनीय थी।

समूह I (आयु ≥ 18 वर्ष) में, 77 (12.8%) प्रतिभागियों से कुल 85 एई रिपोर्ट किए गए - **हिलकोल**® (बीबीवी131) शाखा से 61 (13.6%) प्रतिभागियों में 68 एई, और शॉनकोल™ शाखा से 17 एई 16 (10.7%) प्रतिभागियों से।

समूह II (आयु ≥ 5 से <18 वर्ष) में, 87 (14.5%) प्रतिभागियों से कुल 95 एई रिपोर्ट किए गए - **हिलकोल**® (बीबीवी131) शाखा से 66 (14.7%) प्रतिभागियों में 74 एई, और शॉनकोल™ शाखा से 21 एई 21 (14.0%) प्रतिभागियों में।

समूह III (आयु ≥ 1 से <5 वर्ष) में, 72 (12.0%) प्रतिभागियों से कुल 77 एई रिपोर्ट किए गए - **हिलकोल**® (बीबीवी131) शाखा से 53 (11.8%) प्रतिभागियों में 58 एई, और शॉनकोल™ शाखा से 19 एई से 19 (12.7%) प्रतिभागियों में।

रिपोर्ट किए गए 257 एई में से, 206 (11.4%) प्रतिभागियों में 216 एई को टीके से संबंधित माना गया - **हिलकोल**® (बीबीवी131) समूह के 158 (11.7%) प्रतिभागियों में 167 एई और शॉनकोल™ समूह के 48 (10.7%) प्रतिभागियों में 49 एई।

अध्ययन में कुल मिलाकर, आमतौर पर रिपोर्ट किए गए प्रतिभागियों में एई (≥ 1% समग्र प्रतिभागियों में होने वाले) ऑरोफरीन्जियल दर्द था [कुल मिलाकर 1.9%; **हिलकोल**® (बीबीवी131) में 2.0% और शॉनकोल™ शाखा में 1.8%], शुष्क मुँह [कुल मिलाकर 1.8%; **हिलकोल**® (बीबीवी131) में 1.9% और शॉनकोल™ शाखा में 1.6%], पायरेक्सिया [कुल मिलाकर 1.8%; **हिलकोल**® (बीबीवी131) में 1.7% और शॉनकोल™ शाखा में 2.0%], मतली [कुल मिलाकर 1.4%; **हिलकोल**® (बीबीवी131) में 1.5% और शॉनकोल™ शाखा में 1.3%], सिरदर्द [कुल मिलाकर 1.4%; **हिलकोल**® (बीबीवी131) में 1.2% और शॉनकोल™ शाखा में 2.2%], खांसी [कुल मिलाकर 1.3%, **हिलकोल**® (बीबीवी131) में 1.4% और शॉनकोल™ शाखा में 1.1%], और उल्टी [कुल मिलाकर 1.1%; **हिलकोल**® (बीबीवी131) में 1.4% और शॉनकोल™ शाखा में 0.2%]।

**वांछित प्रतिकूल घटनायें:**
कुल मिलाकर, 2 खुराक के बाद 7-दिवसीय फौलो-अप अवधि के दौरान 195 (10.8%) प्रतिभागियों द्वारा 202 वांछित एई की सूचना दी गई - खुराक 1 के बाद 7-दिवसीय फौलो-अप अवधि के दौरान 116 वांछित एई [116 (6.4% प्रतिभागियों में)] की सूचना दी गई और खुराक 2 के बाद 7 दिन की फौलो-अप अवधि के दौरान 86 वांछित एई [86 (4.8%) प्रतिभागियों में] की सूचना दी गई। अध्ययन में 7 दिन की फौलो-अप अवधि के दौरान कुल 202 वांछित एई में से, समूह I में 70 प्रतिभागियों (11.4%) से 74 एई, समूह II में 65 (10.8%) प्रतिभागियों से 67 एई, समूह III में 60 (10.0%) प्रतिभागियों से 61 एई की सूचना दी गई। 7-दिवसीय फौलो-अप अवधि के दौरान वांछित एई की घटनाएं सभी अध्ययन आयु समूहों और **हिलकोल**® (बीबीवी131) और शॉनकोल™ शाखा के लिए तुलनीय थीं। इनमें से अधिकांश वांछित एई (202 एई में से 197) हल्की गंभीरता के थे, 5 वांछित एई मध्यम गंभीरता के थे; कोई भी गंभीर वाला नहीं था.

समग्र खुराक के बाद 7-दिवसीय फौलो-अप अवधि के दौरान आम तौर पर रिपोर्ट किए गए एई प्रतिभागियों (≥ 1% समग्र प्रतिभागियों में होने वाले) में ऑरोफरीन्जियल दर्द था [कुल मिलाकर 1.9%; **हिलकोल**® (बीबीवी131) में 1.9% और शॉनकोल™ शाखा में 1.8%], शुष्क मुँह [कुल मिलाकर 1.8%; **हिलकोल**® (बीबीवी131) में 1.9% और शॉनकोल™ शाखा में 1.6%], मतली [कुल मिलाकर 1.4%; **हिलकोल**® (बीबीवी131) में 1.5% और शॉनकोल™ शाखा में 1.3%], सिरदर्द [कुल मिलाकर 1.2%; **हिलकोल**® (बीबीवी131) में 1.0% और शॉनकोल™ शाखा में 2.0%], खांसी [कुल मिलाकर 1.1%, **हिलकोल**® (बीबीवी131) में 1.1% और शॉनकोल™ शाखा में 1.1%], और उल्टी [कुल मिलाकर 1.1%; **हिलकोल**® (बीबीवी131) में 1.4% और शॉनकोल™ शाखा में 0.2%]।

खुराक 1 के बाद 7-दिवसीय फौलो-अप अवधि के दौरान आम तौर पर रिपोर्ट किए गए एई प्रतिभागियों को मतली थी [कुल मिलाकर 1.1%; **हिलकोल**® (बीबीवी131) में 1.1% और शॉनकोल™ शाखा में 1.1%] और ऑरोफरीन्जियल दर्द [कुल मिलाकर 1.0%; **हिलकोल**® (बीबीवी131) में 1.0% और शॉनकोल™ शाखा में 0.9%], शुष्क मुंह [कुल मिलाकर 0.8%; **हिलकोल**® (बीबीवी131) में 0.9% और शॉनकोल™ शाखा में 0.7%], उल्टी [कुल मिलाकर 0.8%; **हिलकोल**® (बीबीवी131) में 1.0% और शॉनकोल™ शाखा में 0.2%], सिरदर्द [कुल मिलाकर 0.8%; **हिलकोल**® (बीबीवी131) में 0.7% और शॉनकोल™ शाखा में 1.1%], और खांसी [कुल मिलाकर 0.6%; **हिलकोल**® (बीबीवी131) में 0.4% और शॉनकोल™ शाखा में 0.9%]।

खुराक 2 के बाद 7-दिवसीय फौलो-अप अवधि के दौरान आम तौर पर रिपोर्ट किए गए एई प्रतिभागियों में शुष्क मुंह थे [कुल मिलाकर 1.0%; **हिलकोल**® (बीबीवी131) में 1.0% और शॉनकोल™ शाखा में 0.9%], ओरोफरीन्जियल दर्द [कुल मिलाकर 0.9%; **हिलकोल**® (बीबीवी131) में 0.9% और शॉनकोल™ शाखा में 0.9%], और खांसी [कुल मिलाकर 0.6%, **हिलकोल**® (बीबीवी131) में 0.7% और शॉनकोल™ शाखा में 0.2%]।

खुराक के बाद 7-दिवसीय फौलो-अप अवधि के दौरान रिपोर्ट किए गए सभी वांछित एई को अध्ययन टीके से संबंधित माना गया।

अध्ययन में बताए गए अधिकांश वांछित एई प्रकृति में हल्के थे, और कोई भी वांछित एई गंभीर नहीं था।

सभी स्थानीय वांछित एई प्रकृति में हल्के थे; कोई भी मध्यम या गंभीर नहीं था।
मध्यम तीव्रता वाले 5 वांछित एई **हिलकोल**® (बीबीवी131) शाखा में प्रतिभागियों द्वारा रिपोर्ट किए गए प्रणालीगत एई थे और इसमें सिरदर्द (समूह I में 1 प्रतिभागी), ऊपरी पेट में दर्द (समूह II में 2 प्रतिभागी, समूह III में 1 प्रतिभागी), और पाइरेक्सिया (समूह III में 1 प्रतिभागी) शामिल थे।

**अवांछित प्रतिकूल घटनाएँ:**
कुल मिलाकर, संपूर्ण अध्ययन अवधि के दौरान 46 (2.6%) प्रतिभागियों से 54 अवांछित एई रिपोर्ट किए गए - **हिलकोल**® (बीबीवी131) समूह से 35 (2.6%) प्रतिभागियों में 43 अवांछित एई और शॉनकोल™ समूह से 11 (2.4%) प्रतिभागियों में 11 अवांछित एई। पाइरेक्सिया सबसे आम अवांछित एई (1.1%) थी, इसके बाद डायरिया (0.5%), नासॉफिरिन्जाइटिस (0.3%), सिरदर्द (0.3%), और खांसी (0.2%) थी, सभी अध्ययन समूहों के लिए **हिलकोल**® (बीबीवी131) बनाम शॉनकोल™ शाखों में तुलनीय घटना के साथ। रिपोर्ट किए गए 54 अवांछित एई [46 (2.6%) प्रतिभागी] में से, 12 (0.7%) प्रतिभागियों में 13 एई को अध्ययन टीके से संबंधित माना गया: **हिलकोल**® (बीबीवी131) में 9 (0.7%) में 10 एई बनाम शॉनकोल™ में 3 (0.7%) प्रतिभागियों में 3 एई। अध्ययन में संबंधित अवांछित एई में डायरिया (0.4%) शामिल है; दर्द, नासॉफिरिन्जाइटिस, और छींक (0.1% प्रत्येक) अध्ययन समूहों में टीका शाखाओं के बीच कोई बड़ा अंतर नहीं है।

कुल मिलाकर, अध्ययन में समग्र खुराक के बाद 14-दिवसीय फौलो-अप अवधि के दौरान, 12 (0.7%) प्रतिभागियों से 12 अवांछित एई की सूचना मिली: **हिलकोल**® (बीबीवी131) में 9 (0.7%) प्रतिभागी और शॉनकोल™ शाखा में 3 (0.7%) प्रतिभागी। 14-दिन की फौलो-अप अवधि के दौरान 12 अवांछित एई में से, 8 एई 8 (0.4%) प्रतिभागियों में खुराक 1 के 14-दिवसीय फौलो-अप के दौरान हुए, और 4 एई 4 (0.2%) प्रतिभागियों में खुराक 2 के बाद 14-दिन के फौलो-अप के दौरान हुए।

समूह I (आयु ≥ 18 वर्ष) ने 14 दिन की फौलो-अप अवधि के दौरान कोई अवांछित एई की सूचना नहीं दी। समूह II (आयु ≥ 5 से <18 वर्ष) ने 14 दिन की फौलो-अप अवधि के दौरान 10 (1.7%) प्रतिभागियों से 10 अवांछित एई की सूचना दी: **हिलकोल**® (बीबीवी131) में 1.6% बनाम शॉनकोल™ शाखाओं में 2.0%। समूह III (आयु ≥ 1 से <5 वर्ष) ने 14 दिन की फौलो-अप अवधि के दौरान 2 (0.3%) प्रतिभागियों से 2 अवांछित एई की सूचना दी: **हिलकोल**® (बीबीवी131) में 0.4% बनाम शॉनकोल™ शाखाओं में 0.0%।

14-दिवसीय फौलो-अप अवधि के दौरान होने वाली सभी अवांछित एई हल्की थीं; कोई भी गंभीर नहीं था। 14-दिन की फौलो-अप अवधि के दौरान रिपोर्ट की गई अवांछित एई में दस्त [8 (0.4%)], और दर्द [2 (0.1%)], नासॉफिरिन्जाइटिस [1 (0.1%)], और छींकें [1 (0.1%)] थीं, अध्ययन आयु समूहों में अध्ययन टीका शाखाओं के बीच कोई बड़ा अंतर नहीं है।

अध्ययन में बताए गए सभी 257 एई के परिणामों को स्वस्थ/समाधान माना गया।

**सुरक्षा निष्कर्ष:**
पूरे अध्ययन के दौरान वांछित एई और अवांछित एई की समग्र घटना सभी अध्ययन आयु समूहों I, II और III के लिए **हिलकोल**® (बीबीवी131) या शॉनकोल™ प्राप्त करने वाले प्रतिभागियों में समान थी।

अध्ययन में किसी भी प्रतिभागी में प्रत्येक खुराक के बाद 30 मिनट के भीतर कोई तत्काल एई रिपोर्ट नहीं की गई।

अध्ययन में किसी भी चिकित्सकीय रूप से उपस्थित एई (एमएएई), विशेष रुचि के एई (एईएसआई), गंभीर प्रतिकूल घटनाओं (एसएई), एई के कारण किसी भी प्रतिभागी को रोकने या मृत्यु होने की कोई रिपोर्ट नहीं थी।

निष्कर्ष निकालने के लिए, **हिलकोल**® (बीबीवी131) के साथ टीकाकरण अच्छी तरह से सहन किया गया था और टीकाकरण के बाद 6 महीने की अवधि में कोई अप्रत्याशित सुरक्षा चिंता उत्पन्न नहीं हुई थी। **हिलकोल**® (बीबीवी131) टीका ने एक अच्छी प्रतिक्रियाजन्यता प्रोफ़ाइल प्रदर्शित की, और सभी अध्ययन समूहों के लिए **हिलकोल**® (बीबीवी131) और शॉनकोल™ शाखाओं के बीच सभी प्रतिकूल घटनाएं (वांछित, अवांछित और अन्य एई) अच्छी तरह से संतुलित थीं।

**4.9 ओवरडोज**
ओवरडोज़ का कोई मामला सामने नहीं आया है।

**5 औषधीय गुण**
**5.1 क्रिया का तंत्र**
**हिलकोल**® एक टीका है जिसमें विब्रियो कॉलेरी O1 एल टोर हिकोजिमा सीरोटाइप के एक स्थिर पुनः संयोजक स्ट्रेन से फॉर्मेलिन-निष्क्रिय बैक्टीरिया शामिल हैं। यह स्ट्रेन ओगावा और इनाबा प्रत्येक एंटीजन को लगभग 50% व्यक्त करता है। जब ओरल रूप से खिलाया किया जाता है, तो टीका जठरांत्र संबंधी मार्ग में स्थानीय प्रतिरक्षा उत्पन्न करने में प्रभावी साबित हुआ है। टीका स्थानीय स्तर पर एक एंटीबॉडी प्रतिक्रिया उत्पन्न करके कार्य करता है, जो बैक्टीरिया को आंतों की दीवार से जुड़ने से रोकता है। यह, बदले में, वी. कॉलेरी O1 दोनों के उपनिवेशण में बाधा डालता है। यह ध्यान रखना महत्वपूर्ण है कि हैजा के खिलाफ सुरक्षा बायोटाइप और सीरोटाइप दोनों के लिए विशिष्ट है।

**5.2 फार्माकोडायनामिक गुण**
फार्माकोथेरेप्यूटिक समूह: वैक्सीन, एटीसी कोड: J07AE01
हैजा एक तीव्र डायरिया संक्रमण है जो सेरोग्रुप O1 और O139 के जीवाणु विब्रियो कॉलेरी से दूषित भोजन या पानी के मौखिक सेवन के कारण होता है। O1 के दो बायोटाइप हैं, क्लासिकल और एल टोर, और तीन सीरोटाइप हैं, ओगावा, इनाबा और हिकोजिमा (दुर्लभ)। ओगावा और इनाबा स्ट्रेन अपने-अपने संबंधित विशिष्ट सीरा द्वारा एकत्रित होते हैं, जबकि हिकोजिमा स्ट्रेन ओगावा और इनाबा एंटी-सेरा दोनों द्वारा एकत्रित होते हैं। **हिलकोल**®; एक नवीन हैजा टीका में एक स्थिर पुनः संयोजक विब्रियो कॉलेरी O1 एल टोर हिकोजिमा सीरोटाइप स्ट्रेन के फॉर्मेलिन-निष्क्रिय बैक्टीरिया होते हैं जो ओगावा और इनाबा O1 LPS एंटीजन में से प्रत्येक में लगभग 50% व्यक्त करते हैं।

तुलनित्र टीका शॉनकोल™ के साथ एकल स्ट्रेन ओरल हैजा टीका हिलकोल® (बीबीवी131) की इम्यूनोजेनेसिटी और सुरक्षा की गैर-हीनता का मूल्यांकन करने के साथ-साथ हिलकोल® (बीबीवी131) की लॉट-टू-लॉट स्थिरता का एक चरण 3 यादृच्छिक, संशोधित डबल-ब्लाइंड, बहु-केंद्रित, तुलनात्मक अध्ययन।

तीन अलग-अलग उम्र के समूहों (≥18 वर्ष, ≥5 से <18 और ≥1 से <5 वर्ष) में तीसरे चरण के बहुकेंद्रित क्लिनिकल अध्ययन में **हिलकोल**® (बीबीवी131) की गैर-हीनता, सुरक्षा और प्रतिरक्षाविज्ञानी लॉट-टू-लॉट स्थिरता की तुलना नियंत्रण टीका से की गई, कुल 1800 प्रतिभागियों को नामांकित किया गया और सभी प्रतिभागियों को दिन 0 और 14वें दिन टीके की दो खुराकें प्राप्त हुईं।

अध्ययन में उन प्रतिभागियों की टीका-प्रेरित प्रतिरक्षा प्रतिक्रिया को मापा गया, जिन्हें **हिलकोल**® टीका और एक नियंत्रण टीका प्राप्त हुआ था।

**एंटी-ओगावा एंटीबॉडी टाइटर्स:**
**हिलकोल**® टीका समूह के एंटी-ओगावा एंटीबॉडी का टीकाकरण-पूर्व जीएमटी 33.9 [30.68, 37.53] है और व्यक्तिगत रूप से समूह 1, समूह 2 और समूह 3 प्रतिभागियों में टाइटर्स क्रमशः 41.0 [33.86, 49.72], 33.1 [28.12, 39.06], 28.7 [24.34, 33.88] है।

**हिलकोल**® टीका की दो खुराक के साथ टीकाकरण के बाद जीएमटी; एंटी-ओगावा एंटीबॉडी टाइटर का सेरोकनवर्जन (एससीआर) 249.1 [227.89, 272.35]; एससीआर 68.25 [65.69, 70.74] और व्यक्तिगत रूप से समूह 1, समूह 2 और समूह 3 प्रतिभागियों में टाइटर्स क्रमशः 270.1 [235.22, 310.22]; एससीआर 69.11 [64.62, 73.35], 261.7 [221.23, 309.69]; एससीआर 67.11 [62.54, 71.46], 218.6 [187.11, 255.45]; 68.53 [64.00, 72.80] है।

टीका से प्रेरित प्रतिरक्षा प्रतिक्रिया दृढ़ता का मूल्यांकन 6 महीने तक किया गया था और एंटी-ओगावा एंटीबॉडी टाइटर 71.9 [65.07, 79.36] है और व्यक्तिगत रूप से समूह 1, समूह 2 और समूह 3 प्रतिभागियों में टाइटर क्रमशः 76.7 [65.24, 90.27], 75.8 [64.40, 89.27], 63.8 [52.76, 77.09] है।

नियंत्रण टीका समूह के एंटी-ओगावा एंटीबॉडी का पूर्व-टीकाकरण जीएमटी 29.7 [25.02, 35.34] है और व्यक्तिगत रूप से समूह 1, समूह 2 और समूह 3 प्रतिभागियों में टाइटर्स क्रमशः 34.1 [24.67, 47.13], 31.3 [23.26, 42.09], 24.7 [18.65, 32.63] हैं।

नियंत्रण टीका की दो खुराक के साथ टीकाकरण के बाद जीएमटी; एंटी-ओगावा एंटीबॉडी टाइटर का सेरोकनवर्जन (एससीआर) 261.3 [225.32, 303.14]; एससीआर 67.93 [63.39, 72.23] है और व्यक्तिगत रूप से समूह 1, समूह 2 और समूह 3 प्रतिभागियों में टाइटर्स क्रमशः 274.2 [209.68, 358.55]; एससीआर 69.80 [61.75, 77.04], 284.8 [225.36, 359.94]; एससीआर 66.67 [58.52, 74.14], 228.7 [174.29, 299.97]; एससीआर 67.33 [59.21, 74.76] है।

नियंत्रण टीका समूह में एंटी-ओगावा एंटीबॉडी टाइटर की वैक्सीन प्रेरित प्रतिरक्षा प्रतिक्रिया दृढ़ता 83.6 [70.42, 99.27] है और व्यक्तिगत रूप से समूह 1, समूह 2 और समूह 3 प्रतिभागियों में टाइटर क्रमशः 70.8 [54.39, 92.11], 95.6 [73.46, 124.30], 86.5 [60.29, 124.18] है।

**एंटी-इनाबा एंटीबॉडी टाइटर्स:**
**हिलकोल**® टीका समूह के एंटी-इनाबा एंटीबॉडी का प्री-टीकाकरण जीएमटी 20.7 [18.78, 22.89] है और व्यक्तिगत रूप से समूह 1, समूह 2 और समूह 3 प्रतिभागियों में टाइटर्स क्रमशः 20.7 [17.36, 24.66], 21.4 [18.06, 25.29], 20.2 हैं। [16.99, 23.93] है।

**हिलकोल**® टीका की दो खुराक के साथ टीकाकरण के बाद जीएमटी; एंटी-इनाबा एंटीबॉडी टाइटर का सेरोकनवर्जन (एससीआर) 196.3 [178.58, 215.86]; एससीआर 69.52 [66.98, 71.97] और व्यक्तिगत रूप से समूह 1, समूह 2 और समूह 3 प्रतिभागियों के टाइटर क्रमशः 198.4 [168.71, 233.38]; एससीआर 69.33 [64.84, 73.57], 201.4 [171.00, 237.22]; एससीआर 70.02 [65.54, 74.24], 189.4 [160.13, 223.9]; 69.20 [64.69, 73.44] है।

टीका से प्रेरित प्रतिरक्षा प्रतिक्रिया दृढ़ता का मूल्यांकन 6 महीने तक किया गया था और एंटी-इनाबा एंटीबॉडी टाइटर 64.5 [58.35, 71.38] है और व्यक्तिगत रूप से समूह 1, समूह 2 और समूह 3 प्रतिभागियों में टाइटर क्रमशः 58.2 [49.06, 69.07], 66.1 [55.68, 78.47], 70.0 [58.34, 83.87] है।

नियंत्रण टीका समूह के एंटी-इनाबा एंटीबॉडी टाइटर का प्री-टीकाकरण जीएमटी 25.1 [21.09, 29.96] है और व्यक्तिगत रूप से समूह 1, समूह 2 और समूह 3 प्रतिभागियों में टाइटर क्रमशः 25.1 [18.48, 34.08], 21.6 [16.23, 28.77], 29.3 है। [21.18, 40.50] है।

नियंत्रण टीका की दो खुराक के साथ टीकाकरण के बाद जीएमटी; एंटी-इनाबा एंटीबॉडी टाइटर का सेरोकनवर्जन (एससीआर) 194.9 [168.90, 224.96]; एससीआर 67.48 [62.93, 71.80] और व्यक्तिगत रूप से समूह 1, समूह 2 और समूह 3 प्रतिभागियों के टाइटर्स क्रमशः 205.7 [157.96, 267.98]; एससीआर 69.80 [61.75, 77.04], 189.0 [143.76, 248.49]; एससीआर 69.33 [61.29, 76.59], 190.5 [154.85, 234.43]; एससीआर 63.33 [55.08, 71.04] है।

नियंत्रण टीका समूह में एंटी-इनाबा एंटीबॉडी टाइटर की वैक्सीन प्रेरित प्रतिरक्षा प्रतिक्रिया दृढ़ता 71.0 [58.95,85.41] है और व्यक्तिगत रूप से समूह 1, समूह 2 और समूह 3 प्रतिभागियों में टाइटर क्रमशः 53.7 [39.63, 72.77], 88.2 [65.79,118.13], 75.6 [52.49,109.00] है।
ऐतिहासिक आंकड़ों के आधार पर हमने 2-खुराक अंतराल के बाद जीएमटी में थोड़ी कमी देखी, जो एक अच्छी तरह से स्थापित घटना है।

**लॉट-संगति:**
**हिलकोल**® (बीबीवी131) प्रतिरक्षा प्रतिक्रिया के लिए लॉट-टू-लॉट संगति को सभी 3 लॉट में तुलनीय एंटी-ओगावा और एंटी-इनाबा सीरोटाइप एंटीबॉडी टाइट्रेस सेरोकनवर्जन दर के आधार पर प्रदर्शित किया गया था।

**हिलकोल**® के लिए लॉट-टू-लॉट संगति मूल्यांकन विनिर्माण प्रक्रिया पर प्रदान की गई जानकारी के अलावा विनिर्माण संगति का मूल्यांकन प्रदान करने के लिए भी आवश्यक था। चरण 3 के अध्ययन में **हिलकोल**® (बीबीवी131) समूह के लिए एंटी-ओगावा और एंटी-इनाबा एंटीबॉडी के जीएमटी की बैच-वार तुलना का अध्ययन किया गया था और किसी भी 2 लॉट के जीएमटी अनुपात की निचली सीमा ≥ ०.६६७ और ऊपरी सीमा ≤ १.५ थी, के लिए **हिलकोल**® (बीबीवी131) के 3 लॉट की संगति का मानदंड दो तरफा 95% सीआई था।।

| विवरण | **हिलकोल**® (बीबीवी 131) | | **हिलकोल**® (बीबीवी 131) | | **हिलकोल**® (बीबीवी131) | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | लॉट 1 (N=447) | लॉट 2 (N=449) | लॉट 1 (N=447) | लॉट 3 (N=449) | लॉट 2 (N=449) | लॉट 3 (N=449) |
| सेरोकनवर्जन दर: एंटी-ओगावा वाइब्रियोसाइडल एंटीबॉडी टाइटर (IU/mL) | | | | | | |
| n (%) | 295 (66.00) | 312(69.49) | 295(66.00) | 311(69.27) | 312(69.49) | 311(69.27) |
| 95% सीआई # | -0.0349 [-0.096, 0.026] | | -0.0327 [-0.094, 0.029] | | -0.0022 [-0.058, 0.063] | |
| सेरोकनवर्जन दर: एंटी-इनाबा वाइब्रियोसाइडल एंटीबॉडी टाइटर (IU/mL) | | | | | | |
| n (%) | 319 (71.36) | 296 (65.92) | 319 (71.36) | 320 (71.27) | 296 (65.92) | 320 (71.27) |
| 95% सीआई # | -0.0544[-0.006, 0.115] | | -0.0010[-0.058, 0.060] | | -0.0535 [-0.114, 0.007] | |
| # 95% सीआई की गणना संभावना स्कोर विधि द्वारा की गई थी | | | | | | |

चरण 3 के अध्ययन के आंकड़ों ने साबित कर दिया है कि सभी उम्र समूह के लिए डब्ल्यूएचओ पूर्व-योग्य नियंत्रण टीका की सुरक्षा और इम्युनोजेनेसिटी के मामले में **हिलकोल**® टीका गैर-हीन है [गैर-हीनता मानदंड - निचली सीमा 95% सीआई ≥ -10%]। टीके की प्रतिरक्षा प्रतिक्रिया तीन लॉटों में सुसंगत थी और नियामक आवश्यकताओं को पूरा करते हुए एक-दूसरे से कमतर नहीं थी।

चरण 3 के अध्ययन डेटा ने साबित कर दिया है कि सभी आयु समूहों में 2 खुराक के बाद, ओगावा और इनाबा सीरोटाइप के खिलाफ सेरोकोनवर्जन दरों के आधार पर इम्यूनोजेनेसिटी के लिए सभी आयु समूहों में **हिलकोल**® (बीबीवी131) डब्ल्यूएचओ पूर्व-योग्य नियंत्रण टीका से कमतर नहीं है। **हिलकोल**® (बीबीवी131) प्रतिरक्षा प्रतिक्रिया के लिए लॉट-टू-लॉट स्थिरता का प्रदर्शन किया गया था, और नियामक आवश्यकताओं को पूरा करते हुए एक-दूसरे से कमतर नहीं थे। **हिलकोल**® टीका को अच्छी तरह से सहन किया गया था और टीकाकरण के बाद 6 महीने तक कोई अप्रत्याशित सुरक्षा चिंता उत्पन्न नहीं हुई।

**5.3 फार्माकोकाइनेटिक गुण**
टीकों के लिए फार्माकोकाइनेटिक गुणों का मूल्यांकन आवश्यक नहीं है।

**6. गैरक्लिनिकल गुण**

**6.1 पशु विष विज्ञान या फार्माकोलॉजी**
प्री-क्लिनिकल अध्ययन भारत बायोटेक इंटरनेशनल लिमिटेड और एमएसडी वेलकम ट्रस्ट हिलमैन लेबोरेटरीज प्राइवेट लिमिटेड दोनों द्वारा किए गए थे, जिनसे इस तकनीक को लाइसेंस दिया गया है। ये अध्ययन नियामक दिशानिर्देशों के अनुसार, कृंतक (स्प्रैग डावले और विस्टार रैट्स) और गैर-कृंतक (न्यूजीलैंड व्हाइट रैबिट्स) दोनों मॉडलों में, ओरल द्वारा 14-दिन के अंतराल पर एन + 1 खुराक आहार (3 खुराक) के प्रशासन पर किए गए थे, उसके बाद 14 दिन की पुनर्प्राप्ति अवधि। सुरक्षा को अच्छी तरह से सहन किया गया था और क्लिनिकल पैथोलॉजी, स्थूल पैथोलॉजी और सूक्ष्म जांच जैसे किसी भी परीक्षण किए गए पैरामीटर में उपचार संबंधी कोई बदलाव नहीं देखा गया था। इसके अलावा, सभी जानवरों ने एंटीजन विशिष्ट आईजीजी और आईजीए बाइंडिंग टाइटर्स प्राप्त करके अच्छी इम्युनोजेनेसिटी दिखाई। इसके अलावा, नियामक दिशानिर्देशों के अनुसार, चूहों और गिनी सूअरों में किए गए असामान्य विषाक्तता अध्ययन से यह भी पता चला कि टीका सुरक्षित है, परीक्षण किए गए किसी भी जानवर में कोई मृत्यु दर और कोई असामान्य क्लिनिकल संकेत नहीं है।

**7. विवरण**
हैजा का टीका (निष्क्रिय, ओरल) एक समान, गंदला भूरा सस्पेंशन है जो समुच्चय और बाहरी कणों से मुक्त है। 1.5 एमएल की प्रत्येक खुराक में वी. कॉलेरी (O1 एल टोर हिकोजिमा सीरोटाइप रीकॉम्बिनेंट स्ट्रेन) फॉर्मेल्डिहाइड निष्क्रिय संपूर्ण सेल≥ 900μg एलपीएस होता है।

**8. औषधीय विवरण**

**8.1 असंगतताएँ**
टीके को किसी अन्य औषधीय उत्पाद या सक्रिय टीकाकरण एजेंटों के साथ नहीं मिलाया जाना चाहिए।

**8.2 शेल्फ जीवन**
**हिलकोल**® की समाप्ति तिथि टीके के लेबल और कार्टन पर इंगित की गई है।

**8.3 पैकेजिंग जानकारी**
एक स्ट्रिपबार से जुड़े मल्टी-मोनोडोज़ (5 एकल खुराक) रेस्प्यूल्स में प्रस्तुत रेस्प्यूल (पॉलीथीन) में 1.5 एमएल (एकल खुराक) ओरल सस्पेंशन।

**8.4 भंडारण और संचालन के निर्देश**
टीके को **+ 2°C से + 8°C** पर संग्रहित किया जाना चाहिए।

**जमायें नहीं।** यदि टीका जम गया है तो उसे त्याग दें। 0°C से कम तापमान पर जमने पर टीका गंभीर रूप से क्षतिग्रस्त हो जाएगी।

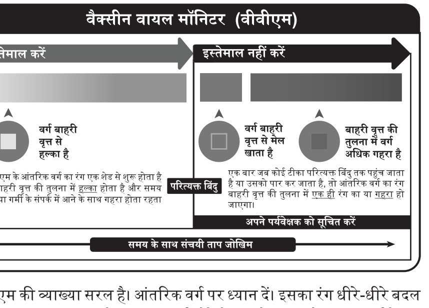
बच्चों की पहुंच से दूर रखें।

**इस्तेमाल से पहले अच्छी तरह हिलायें।**

लेबल पर दिखाई गई समाप्ति तिथि के बाद टीके का उपयोग न करें।

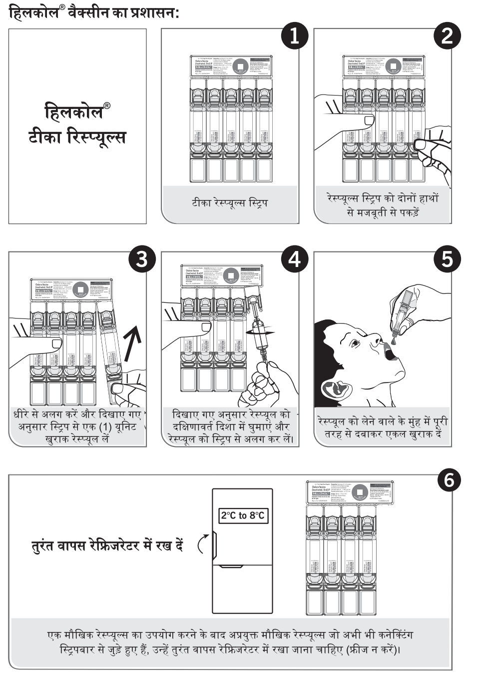
उपयोग किए गए ओरल रेस्प्यूल्स को स्थानीय नियमों के अनुसार अनुमोदित जैविक अपशिष्ट कंटेनरों में फेंक दें।

**वैक्सीन वायल मॉनिटर(वैकल्पिक):**
भारत बायोटेक इंटरनेशनल लिमिटेड के माध्यम से आपूर्ति की गई **हिलकोल**® टीके के लेबल पर वैक्सीन वायल मॉनिटर्स (वीवीएम) हैं। मल्टी-मोनोडोज़ (5 खुराक) रेस्प्यूल्स के कनेक्टिंग स्ट्रिपबार पर लेबल पर दिखाई देने वाला रंग बिंदु एक वीवीएम है। यह एक समय-तापमान संवेदनशील बिंदु है जो उस संचयी गर्मी का संकेत प्रदान करता है जिसके संपर्क में रेस्प्यूल्स आता है। यह अंतिम उपयोगकर्ता को चेतावनी देता है जब गर्मी के संपर्क में आने से टीके के स्वीकार्य स्तर से अधिक ख़राब होने की संभावना होती है।




वीवीएम की व्याख्या सरल है। आंतरिक वर्ग पर ध्यान दें। इसका रंग धीरे-धीरे बदल जाएगा। जब तक इस वर्ग का रंग बाहरी घेरे के रंग से हल्का है, तब तक टीके का उपयोग किया जा सकता है। जैसे ही भीतरी वर्ग का रंग बाहरी वृत्त के समान हो या बाहरी वृत्त की तुलना में गहरा हो, तो रेस्प्यूल्स स्ट्रिप को हटा देना चाहिए।

**हिलकोल**® **वैक्सीन का प्रशासन:**




**9. रोगी परामर्श सूचना**
**हिलकोल**® एक हैजा का टीका है जो हैजा को रोकने में मदद करता है। यह एक ओरल टीका है जो एक समान, गंदे भूरे रंग के सस्पेंशन के रूप में आता है जो समुच्चय और बाहरी कणों से मुक्त होता है। टीके की प्रत्येक खुराक 1.5 एमएल है और इसमें वी. कॉलेरी (O1 एल टोर हिकोजिमा सीरोटाइप रीकॉम्बिनेंट स्ट्रेन) फॉर्मेल्डिहाइड इनएक्टिवेटेड होल सेल होता है जो 900μg एलपीएस के बराबर या उससे अधिक होता है।

टीके के सबसे आम दुष्प्रभावों में ओरोफरीन्जियल दर्द, शुष्क मुंह, सिरदर्द, खांसी, उल्टी, कमजोरी, चक्कर, बुखार और मतली शामिल हैं। हालांकि यह दुर्लभ है, गंभीर एलर्जी प्रतिक्रिया (एनाफिलेक्सिस) होने की संभावना है।

एहतियात के तौर पर, टीका लगाने वाला आपको टीकाकरण की प्रत्येक खुराक के बाद उस स्थान पर 30 मिनट तक इंतजार करने के लिए कह सकता है जहां आपको टीका लगाया जाता है। इसका उद्देश्य प्रतिकूल प्रतिक्रियाओं, यदि कोई हो, के लिए आपकी निगरानी करना है। यदि आपको कोई दुष्प्रभाव या प्रतिकूल प्रतिक्रिया का अनुभव होता है, तो कृपया अपने स्वास्थ्य सेवा प्रदाता या टीका लगाने वाले से संपर्क करें या उनसे मिलें।

**10. निर्माता का विवरण**
द्वारा निर्मित और विपणन:

BHARAT
BIOTECH
Lead Innovation


**भारत बायोटेक इंटरनेशनल लिमिटेड,**
सर्वे सं. 230, 231 और 235, जीनोम वैली, तुर्कापल्ली, शमीरपेट मंडल,
मेडचल - मल्काजगिरी जिला - 500 078, तेलंगाना राज्य, भारत।


**11. दिनांक सहित अनुमति अथवा लाइसेंस क्रमांक का विवरण**
सीडीएससीओ फ़ाइल संख्या: MF/BIO/24/000043
कदनांक: 16 अप्रैल 2024

**12. पुनरीक्षण की तिथि**
जुलाई 2025

त्पाद और किसी भी प्रतिकूल घटना के बारे में शिकायतों और सुझावों के लिए, कृपया feedback@bharatbiotech.com पर ईमेल करें या टोल फ्री नंबर 1800 102 2245 पर कॉल करें।

www.bharatbiotech.com


® पंजीकृत ट्रेडमार्क


Back Side