

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 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

Pharmacotheapeutic 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, 223.93]; 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)		HILLCHOL[®] (BBV131)		HILLCHOL[®] (BBV131)	
	Lot 1 (N=447)	Lot 2 (N=449)	Lot 1 (N=447)	Lot 3 (N=449)	Lot 2 (N=449)	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[®]**

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

हैजा टीका (निष्क्रिय, ओरल) आईपी हिलकोल®

1. जेनेरिक नाम

हैजा टीका (निष्क्रिय, ओरल) आईपी

2. गुणान्वक और मात्रात्मक संरचना

1.5 एमएल की प्रत्येक खुराक में शामिल हैं:
बी. कॉलेरी (O1 एल टोर हिकोजिमा सीरोटाइप टीकांस्विनेट स्ट्रेन)
फॉर्मिल्हिदाइड निष्क्रिय संपूर्ण कोशिका एलपीएस का ≥ 900 µg
फॉस्फेट बर्फई सोसाईन..... क्यू.एस. 1.5 एमएल तक

3. खुराक का रूप और गति

एकल खुराक (1.5 एमएल) रेस्प्यूल्स में ओरल प्रशासन के लिए सम्यंशना।

4. नैदानिक विवरण

4.1 चिकित्सीय संकेत

एक वर्ष या उससे अधिक आयु के बच्चों, किशोरों और वयस्कों को बी. कोलेरा के कारण होने वाले डायरिया संक्रमण के विरुद्ध सक्रिय टीकाकरण दिन 0 और दिन 14 पर दो खुराकों के लिए।

4.2 पोसालांनी 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।
- टीक के दो खुराक दो सप्ताह के अंतराल पर दी जानी चाहिए।
- टीक के सम्यंशन के रूप में प्रस्तुत किया गया है। इसलिए, टीके के कंटेनर को जोर से हिलाने के बाद 1.5 एमएल टीका मुँह में डालनी चाहिए।
- टीका लगाने के वाद उल्टी से बचने के लिए एक पुंठ 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 रून्टल्या दिया जाना चाहिए
- टीके के पैकेजिंग (इट्टामस्क्यूलर, चमड़े के नीचे या अंत:शिरा) नहीं दिया जाना चाहिए। टीका केवल मुँह में 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 ती गई खुराक पर गंभीर प्रतिक्रिया के लक्षण दिखाई दे रहे हों।
- तीनी मैन्ट्रोस्टैन्डमल बीमारी या तीव्र उजर 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 उजर 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 आवादी में उपयोग (जैसे गर्भवती महिलाएँ, स्तनपान कराने वाली महिलाएँ, बाग रोगी, बुद्ध 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

बुलाई 2016 से मई 2017 तक ढाका, बांग्लादेश के मीरपुर क्षेत्र में **हिलकोल®** ओआई (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 तुलनित के रूप में उपयोग किया गया था। अध्ययन दो अलग-अलग प्रभावशीलताओं के साथ **हिलकोल®** टीका का मूल्यांकन किया; तुलनित टीका के साथ नसहिवान 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™ (तुलनित टीका) प्राप्त हुआ। यह अध्ययन तीन आयु समूहों में आयोजित किया गया था, जिनमें 18 से 45 वर्ष ("वयस्क") के गुप।I-360 प्रतिभागी, 5 से 17 वर्ष की आयु के गुप II - 240 प्रतिभागी ("बड़े बच्चे") और 1 - <5 वर्ष की आयु के गुप III - 240 प्रतिभागी ("छोटे बच्चे") शामिल थे। प्रत्येक समूह में प्रतिभागियों को परीक्षण या तुलनित 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 विशेषण में शामिल किया गया था। अपेक्षित लक्षणों की कुल संख्या 9.2% (95% सीआई; 6.8-11.8) 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 तुलनित 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 विशेषण किया गया, जिन्होंने प्रोटोकॉल अनुपालन के अनुसार अध्ययन पूरा किया। सभी सुरक्षा घटनाओं की तुलना स्वतंत्र रूप से आयु समूह में तुलनित टीका शॉनकोल™ से की गई।

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

वयस्क आयु समूह में, सबसे आम बांछित एवं 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 एवं है और **हिलकोल®** उच्च खुराक प्राप्तकर्ताओं में 3.8% में चक्कर सबसे आम है। इसी प्रकार, छोटे बच्चों में डायरिया और दुखार शॉनकोल प्राप्तकर्ताओं 3.8% में सबसे आम एवं है, और **हिलकोल®** उच्च खुराक प्राप्तकर्ताओं 3.1% में उल्टी और ख़ासी सबसे आम हैं।

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

4.9 औषधि पारस्परिक क्रिया

चरण 3-सुरक्षा और इम्यूनोजेनेसिटी अध्ययन
तुलनित टीका शॉनकोल™ के साथ एकल स्ट्रेन ओरल हैजा टीका **हिलकोल®** (बीबीबी131) की इम्यूनोजेनेसिटी और सुरक्षा की गैर-हीनता का मूल्यांकन करने के साथ-साथ **हिलकोल®** (बीबीबी131) की लॉट-टू-लॉट स्थिरता का एक चरण 3 यादृच्छिक, संशोधित डबल-ब्लाइंड, बहु-केंद्रित, तुलनात्मक अध्ययन भारत में सीटीआईआई पंजीकरण संख्या: सीटीआईआई/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 शॉनकोल™ प्राप्त करने के लिए यादृच्छिक किया गया था। प्रत्येक आयु वर्ग में **हिलकोल®** प्राप्तकर्ता 450 थे और शॉनकोल™ प्राप्तकर्ता 150 थे।

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

अध्ययन में 236 (13.1%) प्रतिभागियों में कुल 257 एवं मिले। एवं घटना अध्ययन आयु समूह I, II और III में समान थी, और **हिलकोल®** (बीबीबी131) और शॉनकोल™ शाखाओं के लिए तुलनीय थी।

समूह I (आयु ≥ 18 वर्ष) में, 77 (12.8%) प्रतिभागियों से कुल 85 एवं रिपोर्ट किए गए - **हिलकोल®** (बीबीबी131) शाखा में 61 (13.6%) प्रतिभागियों में 68 एवं, और शॉनकोल™ शाखा में 17 एवं 16 (10.7%) प्रतिभागियों से।

समूह II (आयु ≥ 5 से <18 वर्ष) में, 87 (14.5%) प्रतिभागियों से कुल 95 एवं रिपोर्ट किए गए - **हिलकोल®** (बीबीबी131) शाखा में 66 (14.7%) प्रतिभागियों में 74 एवं, और शॉनकोल™ शाखा में 21 एवं 21 (14.0%) प्रतिभागियों से।

समूह III (आयु ≥ 1 से <5 वर्ष) में, 72 (12.0%) प्रतिभागियों से कुल 77 एवं रिपोर्ट किए गए - **हिलकोल®** (बीबीबी131) शाखा में 53 (11.8%) प्रतिभागियों में 58 एवं, और शॉनकोल™ शाखा में 19 एवं से 19 (12.7%) प्रतिभागियों में।

रिपोर्ट किए गए 257 एवं में से, 206 (11.4%) प्रतिभागियों में 216 एवं को टीके से संबंधित माना गया - **हिलकोल®** (बीबीबी131) समूह के 158 (11.7%) प्रतिभागियों में 167 एवं और शॉनकोल™ समूह के 48 (10.7%) प्रतिभागियों में 49 एवं।

अध्ययन में कुल मिलाकर, आमतौर पर रिपोर्ट किए गए प्रतिभागियों में एवं (≥ 1%) समग्र प्रतिभागियों में होने वाले) ओरोफरीन्जियल दर्द था [कुल मिलाकर 1.9%; **हिलकोल®** (बीबीबी131) में 2.0% और शॉनकोल™ शाखा में 1.8%], थूक मुँह [कुल मिलाकर 1.8%; **हिलकोल®** (बीबीबी131) में 1.9% और शॉनकोल™ शाखा में 1.6%], पायरेक्सिया [कुल मिलाकर 1.8%; **हिलकोल®** (बीबीबी131) में 1.7% और शॉनकोल™ शाखा में 2.0%), मतली [कुल मिलाकर 1.4%; **हिलकोल®** (बीबीबी131) में 1.5% और शॉनकोल™ शाखा में 1.3%], सिरदर्द [कुल मिलाकर 1.4%; **हिलकोल®** (बीबीबी131) में 1.2% और शॉनकोल™ शाखा में 2.2%], ख़ासी [कुल मिलाकर 1.3%, **हिलकोल®** (बीबीबी131) में 1.4% और शॉनकोल™ शाखा में 1.1%], और उल्टी [कुल मिलाकर 1.1%; **हिलकोल®** (बीबीबी131) में 1.4% और शॉनकोल™ शाखा में 0.2%]।

बांछित प्रतिकूल घटनाएं:

कुल मिलाकर, 2 खुराक के बाद 7-दिवसीय फ़ोलो-अप अवधि के दौरान 195 (10.8%) प्रतिभागियों द्वारा 202 बांछित एवं की सूचना दी गई - खुराक 1 के बाद 7-दिवसीय फ़ोलो-अप अवधि के दौरान 116 बांछित एवं [116 (6.4% प्रतिभागियों में)] की सूचना दी गई और खुराक 2 के बाद 7 दिन की फ़ोलो-अप अवधि के दौरान 86 बांछित एवं [86 (4.8%) प्रतिभागियों में] की सूचना दी गई। अध्ययन में 7 दिन की फ़ोलो-अप अवधि के दौरान कुल 202 बांछित एवं में से, समूह I में 70 प्रतिभागियों (11.4%) से 74 एवं, समूह II में 65 (10.8%) प्रतिभागियों से 67 एवं, समूह III में 60 (10.0%) प्रतिभागियों से 61 एवं की सूचना दी गई। 7-दिवसीय फ़ोलो-अप अवधि के दौरान बांछित एवं की घटनाएं सभी अध्ययन आयु समूहों और **हिलकोल®** (बीबीबी131) और शॉनकोल™ शाखा के लिए तुलनीय थीं। इनमें से अधिकांश बांछित एवं (202 एवं में से 197) हल्की गंभीरता के थे, 5 बांछित एवं में मध्यम गंभीरता के थे; कोई भी गंभीर वाला नहीं था।

समग्र खुराक के बाद 7-दिवसीय फ़ोलो-अप अवधि के दौरान आम तौर पर रिपोर्ट किए गए एवं प्रतिभागियों (≥ 1% समग्र प्रतिभागियों में होने वाले) में ओरोफरीन्जियल दर्द था [कुल मिलाकर 1.9%; **हिलकोल®** (बीबीबी131) में 1.9% और शॉनकोल™ शाखा में 1.8%], थूक मुँह [कुल मिलाकर 1.8%; **हिलकोल®** (बीबीबी131) में 1.9% और शॉनकोल™ शाखा में 1.6%], मतली [कुल मिलाकर 1.4%; **हिलकोल®** (बीबीबी131) में 1.5% और शॉनकोल™ शाखा में 1.3%], सिरदर्द [कुल मिलाकर 1.2%; **हिलकोल®** (बीबीबी131) में 1.0% और शॉनकोल™ शाखा में 2.0%], ख़ासी [कुल मिलाकर 1.1%; **हिलकोल®** (बीबीबी131) में 1.1% और शॉनकोल™ शाखा में 1.1%], और उल्टी [कुल मिलाकर 1.1%; **हिलकोल®** (बीबीबी131) में 1.4% और शॉनकोल™ शाखा में 0.2%]।

खुराक 1 के बाद 7-दिवसीय फ़ोलो-अप अवधि के दौरान आम तौर पर रिपोर्ट किए गए एवं प्रतिभागियों को मतली थी [कुल मिलाकर 1.1 % ; **हिलकोल®** (बीबीबी131) में 1.1% और शॉनकोल™ शाखा में 1.1%) और ओरोफरीन्जियल दर्द [कुल मिलाकर 1.0%; **हिलकोल®** (बीबीबी131) में 1.0% और शॉनकोल™ शाखा में 0.9%], थूक मुँह [कुल मिलाकर 0.8%; **हिलकोल®** (बीबीबी131) में 0.9% और शॉनकोल™ शाखा में 0.7%], उल्टी [कुल मिलाकर 0.8%; **हिलकोल®** (बीबीबी131) में 1.0% और शॉनकोल™ शाखा में 0.2%], सिरदर्द [कुल मिलाकर 0.8%; **हिलकोल®** (बीबीबी131) में 0.7% और शॉनकोल™ शाखा में 1.1%], और ख़ासी [कुल मिलाकर 0.6%; **हिलकोल®** (बीबीबी131) में 0.4% और शॉनकोल™ शाखा में 0.9%]।

खुराक 1 के बाद 7-दिवसीय फ़ोलो-अप अवधि के दौरान आम तौर पर रिपोर्ट किए गए एवं प्रतिभागियों को मतली थी [कुल मिलाकर 1.1 % ; **हिलकोल®** (बीबीबी131) में 1.1% और शॉनकोल™ शाखा में 1.1%) और ओरोफरीन्जियल दर्द [कुल मिलाकर 1.0%; **हिलकोल®** (बीबीबी131) में 1.0% और शॉनकोल™ शाखा में 0.9%], थूक मुँह [कुल मिलाकर 0.8%; **हिलकोल®** (बीबीबी131) में 0.9% और शॉनकोल™ शाखा में 0.7%], उल्टी [कुल मिलाकर 0.8%; **हिलकोल®** (बीबीबी131) में 1.0% और शॉनकोल™ शाखा में 0.2%], सिरदर्द [कुल मिलाकर 0.8%; **हिलकोल®** (बीबीबी131) में 0.7% और शॉनकोल™ शाखा में 1.1%], और ख़ासी [कुल मिलाकर 0.6%; **हिलकोल®** (बीबीबी131) में 0.4% और शॉनकोल™ शाखा में 0.9%]।

खुराक 2 के बाद 7-दिवसीय फ़ोलो-अप अवधि के दौरान आम तौर पर रिपोर्ट किए गए एवं प्रतिभागियों में थूक मुँह थे [कुल मिलाकर 1.0%; **हिलकोल®** (बीबीबी131) में 1.0% और शॉनकोल™ शाखा में 0.9%], ओरोफरीन्जियल दर्द [कुल मिलाकर 0.9%; **हिलकोल®** (बीबीबी131) में 0.9% और शॉनकोल™ शाखा में 0.9%], और ख़ासी [कुल मिलाकर 0.6%, **हिलकोल®** (बीबीबी131) में 0.7% और शॉनकोल™ शाखा में 0.2%]।

खुराक के बाद 7-दिवसीय फ़ोलो-अप अवधि के दौरान रिपोर्ट किए गए सभी बांछित एवं को अध्ययन टीके से संबंधित माना गया।

अध्ययन में बताए गए अधिकांश बांछित एवं प्रकृति में हल्के थे; और कोई भी बांछित एवं गंभीर नहीं था।

सभी स्थानीय बांछित एवं प्रकृति में हल्के थे; कोई भी मध्यम या गंभीर नहीं था। समग्र सौत्रता वाले 5 बांछित एवं **हिलकोल®** (बीबीबी131) शाखा से प्रतिभागियों द्वारा रिपोर्ट किए गए प्रणालीगत एवं 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 घटनाएं:

कुल मिलाकर, संपूर्ण अध्ययन अवधि के दौरान 46 (2.6%) प्रतिभागियों से 54 अवांछित एवं रिपोर्ट किए गए - **हिलकोल®** (बीबीबी131) समूह से 35 (2.4%) प्रतिभागियों में 43 अवांछित एवं और शॉनकोल™ समूह से 11 (2.4%) प्रतिभागियों में 11 अवांछित एवं। पाइरेक्सिया सबसे आम अवांछित एवं (1.3%) थी, इसके बाद डायरिया (0.5%), नामाफिरिन्जाइटिस (0.3%), सिरदर्द (0.3%), और ख़ासी (0.2%) थी, सभी अध्ययन समूहों के लिए **हिलकोल®** (बीबीबी131) बनाम शॉनकोल™ शाखाों में तुलनीय घटना के साथ। रिपोर्ट किए गए 54 अवांछित एवं [46 (2.6%) प्रतिभागी] में से, 12 (0.7%) प्रतिभागियों से 13 एवं को अध्ययन टीके से संबंधित माना गया: **हिलकोल®** (बीबीबी131) में 9 (0.7%) में 10 एवं बनाम शॉनकोल™ में 3 (0.7%) प्रतिभागियों में 3 एवं। अध्ययन में संबंधित अवांछित एवं में डायरिया (0.4%) शामिल है; दर्द, नामाफिरिन्जाइटिस, और छींक (0.1% प्रत्येक) अध्ययन समूहों में टीका शाखाओं के बीच कोई डेटा अंतर नहीं है।

कुल मिलाकर, अध्ययन में समग्र खुराक के बाद 14-दिवसीय फ़ोलो-अप अवधि के दौरान, 12 (0.7%) प्रतिभागियों में 12 अवांछित एवं की सूचना मिली: **हिलकोल®** (बीबीबी131) में 9 (0.7%) प्रतिभागी और शॉनकोल™ शाखा में 3 (0.7%) प्रतिभागी। 14-दिन की फ़ोलो-अप अवधि के दौरान 12 अवांछित एवं में से, 8 एवं (0.4%) प्रतिभागियों में खुराक 1 के 14-दिवसीय फ़ोलो-अप के दौरान हुए, और 4 एवं (0.2%) प्रतिभागियों में खुराक 2 के बाद 14-दिन के फ़ोलो-अप के दौरान हुए।

समूह I (आयु ≥ 18 वर्ष) ने 14 दिन की फ़ोलो-अप अवधि के दौरान कोई अवांछित एवं की सूचना नहीं दी। समूह II (आयु ≥ 5 से <18 वर्ष) ने 14 दिन की फ़ोलो-अप अवधि के दौरान 10 (1.7%) प्रतिभागियों से 10 अवांछित एवं की सूचना दी: **हिलकोल®** (बीबीबी131) में 1.6% बनाम शॉनकोल™ शाखाओं में 2.0%। समूह III (आयु ≥ 1 से <5 वर्ष) ने 14 दिन की फ़ोलो-अप अवधि के दौरान 2 (0.3%) प्रतिभागियों से 2 अवांछित एवं की सूचना दी: **हिलकोल®** (बीबीबी131) में 0.4% बनाम शॉनकोल™ शाखाओं में 0.0%।

14-दिवसीय फ़ोलो-अप अवधि के दौरान होने वाली सभी अवांछित एवं हल्की थी; कोई भी गंभीर नहीं था। 14-दिन की फ़ोलो-अप अवधि के दौरान रिपोर्ट की गई अवांछित एवं में दर्न [8 (0.4%)], और दर्द [2 (0.1%)], नामाफिरिन्जाइटिस [1 (0.1%)], और छींक [1 (0.1%)] थीं, अध्ययन आयु समूहों में अध्ययन टीका शाखाओं के बीच कोई डेटा अंतर नहीं है।

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

सुरक्षा निष्कर्ष:

पूरे अध्ययन के दौरान बांछित एवं और अवांछित एवं की समग्र घटना सभी अध्ययन आयु समूहों I, II और III के लिए **हिलकोल®** (बीबीबी131) 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 एवं रिपोर्ट नहीं की गई।

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

निष्कर्ष निकालने के लिए, **हिलकोल®** (बीबीबी131) 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®** (बीबीबी131) टीका ने एक अच्छी प्रतिक्रियाजन्यता प्रोफ़ाइल प्रदर्शित की, और सभी अध्ययन समूहों के लिए **हिलकोल®** (बीबीबी131) और शॉनकोल™ शाखाओं के बीच सभी प्रतिकूल घटनाएं (बांछित, अवांछित और अन्य एवं) अच्छी तरह से संतुलित थीं।

4.9 ओवरडोज

ओवरडोज का कोई मामला सामने नहीं आया है।

5 औषधीय गुण

5.1 क्रिया का तंत्र

हिलकोल® एक टीका है जिसमें विद्रियो कॉलेरी O1 एल टोर हिकोजिमा सीरोटाइप के एक स्थिर पुनः संयोजक स्ट्रेन से फॉर्मेलिन-निष्क्रिय वैक्टीरिया शामिल हैं। यह

स्ट्रेन ओगावा और इनाबा हिलकोल एंटीजन को लगभग 50% व्यक्त करता है। जब ओरल रूप से खिलाया किया जाता है, तो टीका जठरांत्र संबंधी मार्ग में स्थानीय प्रतिक्रिया उत्पन्न करने में प्रभावी साबित हुआ है। टीका स्थानीय स्तर पर एक एंटीबांटी प्रतिक्रिया उत्पन्न करके कार्य करता है, जो बैक्टीरिया को आंतों की दीवार से हट्टने से रोकता है। यह, बदले में, बी. कॉलेरी O1 दोनों के उपनिवेशण में बाधा डालता है। यह ध्यान रखना महत्वपूर्ण है कि हैजा के खिलाफ सुरक्षा वायोटाइप और सीरोटाइप दोनों के लिए विशिष्ट है।

5.2 फार्माकोडायनामिक गुण

फार्माकोफैर्युटिक समूह: वैक्सीन, एंटीबी कोड: J07AE01
हैजा एक तीव्र डायरिया संक्रमण है जो सेरोपुस O1 और O139 के जीवाणु विद्रियो कॉलेरी से दूषित भोजन या पानी के मौखिक सेवन के कारण होता है। O1 के दो वायोटाइप हैं, क्सायनिक और एल टोर, और तीन सीरोटाइप हैं, ओगावा, इनाबा और हिकोजिमा (तुर्लम)। ओगावा और इनाबा स्ट्रेन अपने-अपने संबंधित विशिष्ट सीरा द्वारा एकजित होते हैं, जबकि हिकोजिमा स्ट्रेन ओगावा और इनाबा एंटी-मेरा दोनों द्वारा एकजित होते हैं। **हिलकोल®**, एक नवीन हैजा टीका में एक स्थिर पुनः संयोजक विद्रियो कॉलेरी O1 एल टोर हिकोजिमा सीरोटाइप स्ट्रेन के फॉर्मेलिन-निष्क्रिय बैक्टीरिया होने हैं जो ओगावा और इनाबा O1 LPS एंटीजन से प्रत्येक में लगभग 50% व्यक्त करते हैं।

तुलनित टीका शॉनकोल™ के साथ एकल स्ट्रेन ओरल हैजा टीका हिलकोल® (बीबीबी131) की इम्यूनोजेनेसिटी और सुरक्षा की गैर-हीनता का मूल्यांकन करने के साथ-साथ **हिलकोल®** (बीबीबी131) 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 तीमरे चरण के बहुकेंद्रित क्लिनिकल अध्ययन में **हिलकोल®** (बीबीबी131) की गैर-हीनता, सुरक्षा और प्रतिरक्षाविवानी लॉट-टू-लॉट स्थिरता की तुलना निबंधन 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 हुई।

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

एंटी-ओगावा एंटीबांटी टाइडर्स:

हिलकोल® टीका समूह के एंटी-ओगावा एंटीबांटी का टीकाकरण-पूर्व जीएमटी 33.9 [16.68, 37.53] है और व्यक्तिगत रूप से समूह 1, समूह 2 और समूह 3 प्रतिभागियों में टाइडर्स 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 एंटीबांटी 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 टाइडर्स 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], 218.61 [187.11, 255.45]; 68.53 [64.00, 72.80] है।

टीका से प्रेरित प्रतिक्रिया प्रतिक्रिया दृढ़ता का मूल्यांकन 6 महीने तक किया गया था और एंटी-ओगावा एंटीबांटी टाइटर 71.9 [65.07, 79.3