

Public Assessment Report

BIO PCV

INFORMASI PRODUK

- Nama obat : BIO PCV
Bentuk sediaan : Suspensi Injeksi
Zat aktif : Tiap dosis (0,5 mL) mengandung:
- Pneumococcal Polysaccharide Serotype 1 Conjugated to CRM197 Protein
- Pneumococcal Polysaccharide Serotype 5 Conjugated to CRM197 Protein
- Pneumococcal Polysaccharide Serotype 6A Conjugated to CRM197 Protein
- Pneumococcal Polysaccharide Serotype 6B Conjugated to CRM197 Protein
- Pneumococcal Polysaccharide Serotype 7F Conjugated to CRM197 Protein
- Pneumococcal Polysaccharide Serotype 9V Conjugated to CRM197 Protein
- Pneumococcal Polysaccharide Serotype 14 Conjugated to CRM197 Protein
- Pneumococcal Polysaccharide Serotype 19A Conjugated to CRM197 Protein
- Pneumococcal Polysaccharide Serotype 19F Conjugated to CRM197 Protein
- Pneumococcal Polysaccharide Serotype 23F Conjugated to CRM197 Protein
- Kemasan : Dus, 1 vial @ 1 dosis (0,5 mL)
Dus, 50 vial @ 5 dosis (2,5 mL)
- Pendaftar : PT. Bio Farma
Produsen : Serum Institute of India Pvt. Ltd., India
Kategori Registrasi : Produk Biologi Baru
Indikasi yang diajukan: *Active immunization against invasive disease, pneumonia and acute otitis media caused by Streptococcus pneumoniae serotypes 1, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 19A, 19F and 23F in infants and toddlers from 6 weeks up to 2 years of age. The use of vaccine should be determined on the basis of relevant recommendations and take into consideration the disease impact by age and regional epidemiology*
- Posologi yang diajukan :
*Vaccination Schedule:
Bio PCV (10-valent) is to be administered as a three-dose primary series at 6, 10, and 14 weeks of age or 2, 3 and 4 months of age or 2, 4 and 6 months of age, with or without, depending on recommended dosing schedule, a booster dose at 9-10 or 12-15 months of age. The minimum interval between doses should be 4 weeks. If a booster dose is given, it should be at least 6 months after the last primary dose.*

| Table 1: Vaccination Schedule for Infants and Toddlers | | | | |
|--|------------|----------|----------|-------------------------------|
| Dosage Schedules | Dose 1 a,b | Dose 2 b | Dose 3b | Dose 4c |
| 3p+1 | 6 weeks | 10 weeks | 14 weeks | 9 – 10 months or 12-15 months |
| 3p+0 | 6 weeks | 10 weeks | 14 weeks | |

a Dose 1 may be given as early as 6 weeks or at 2 months of age
b The recommended dosing interval is 4 to 8 weeks
c A booster (fourth) dose is recommended at least 6 months after the last primary dose and may be given from the age of 9 months onwards (preferably between 12 and 15 months of age)

For children who are beyond the age of routine infant schedule, the following Bio PCV (10-valent) schedule is proposed: The catch-up schedule, for children 7 months through 2 years of age who have not received BIO-PCV (10-valent):

| Table 2: Vaccination Schedules for Unvaccinated Children 7 Months of Age Through 2 Years of Age | |
|--|------------------------------|
| Age at first dose | Total Number of 0.5 ml doses |
| 7-11 months of age | 3 a |
| 12-24 months of age | 2 b |
| <p>a. The vaccination schedule consists of two primary doses of 0.5 ml with an interval of at least 1 month between doses. A booster (third) dose is recommended in the second year of life with an interval of at least 2 months after the last primary dose.</p> <p>b. The vaccination schedule consists of two doses of 0.5 ml with an interval of at least 2 months between doses.</p> | |

PENGANTAR

Bio PCV adalah vaksin Pneumonia yang terkonjugasi dengan CRM197. Vaksin ini diberikan untuk bayi mulai usia 6 minggu untuk pencegahan terhadap infeksi *S.pneumoniae*.

Mengingat vaksin merupakan produk biologi baru dengan molekul protein yang sangat besar dan kompleks, maka evaluasi dilakukan secara menyeluruh terhadap data mutu serta studi non klinik dan klinik sesuai dengan indikasi dan posologi yang diajukan.

Pada awal persetujuan, vaksin ini bernama Pneumosil, kemudian diubah menjadi Bio PCV.

ASPEK MUTU

Zat aktif

Zat aktif produk Pneumococcal Polysaccharide Conjugate Vaccine (Adsorbed) (10-valent) terdiri dari 10 serotipe *monovalent bulk conjugates*. Tiap-tiap *monovalent bulk conjugate* dikonjugasikan dengan CRM197 suatu *carrier protein*. Relative MW untuk setiap *purified serotype* adalah berkisar antara 150 s/d 350 kDa.

Secara garis besar, proses produksi terdiri dari 4 tahap, yaitu *Fermentation and harvest of pneumococcal polysaccharide*, *Purification of polysaccharide*, *Modification of purified polysaccharide*, dan *Conjugation of polysaccharide with CRM197*. Telah diserahkan informasi CPP dan IPC untuk seluruh tahap proses produksi dengan kriteria penerimaannya. Karakterisasi terhadap fisikokimia, *purity*, *impurity*, kontaminan zat aktif telah dilakukan dengan hasil memenuhi kriteria keberterimaan yang ditetapkan.

Obat Jadi

Pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (adsorbed) (10-valent) merupakan suspensi homogen steril dari Pneumococcal capsular polysaccharide yang dikonjugasikan terhadap CRM 197 dan diadsorpsi ke aluminium fosfat. Pemerian vaksin ini yaitu cairan berwarna keputihan dan dapat disimpan pada suhu 2-8°C. Bahan tambahan yang digunakan dalam vaksin ini yaitu aluminium phosphate, L-histidine, succinic acid, sodium chloride, polysorbate-20, water for injection, thiomersal. Telah diserahkan informasi lengkap terkait proses pembuatan produk jadi, serta IPC, PPC dan kriteria penerimaannya. Spesifikasi obat jadi telah ditetapkan. Data stabilitas jangka panjang telah diserahkan lengkap dan dapat mendukung penyimpanan Bio PCV pada suhu 2-8°C selama 36 bulan.

Kesimpulan:

Dari aspek mutu, vaksin dapat dipertimbangkan untuk diterima.

ASPEK KHASIAT DAN KEAMANAN

Studi Non Klinik

Farmakologi

Studi farmakologi dilakukan pada kelinci putih New Zealand.

Terdapat peningkatan yang signifikan pada IgG dan titer OPA setelah injeksi ke 2 dibandingkan injeksi ke 1. Dan titer ini tetap terjaga atau meningkat setelah injeksi ke 3. Titer IgG dan OPA sebanding antara Bio PCV dan Prevenar13.

Toksikologi

Terdapat 7 studi toksikologi non klinik yang dilakukan pada tikus Sprague-Dawley atau kelinci putih New Zealand, 4 studi menggunakan dosis tunggal dan 3 studi menggunakan dosis berulang.

Table - 1 Summary of Pneumococcal Polysaccharide Conjugate Vaccine (Adsorbed) (10- Valent) Nonclinical Studies

| Study No. | Animal | Route | Treatment Groups* | Doses | Sacrifice Day(s) | Recovery (Days) | Additional Assessment † |
|-----------|--------|-------|-------------------|-------|------------------|-----------------|-------------------------|
| G7628 | Rat | IM | G1,G2,G3,G4,G5,G6 | 1 | D15 | 14 | A1, A2 |
| G7629 | Rat | SC | G1,G2,G3,G4,G5,G6 | 1 | D15 | 14 | A1, A2 |
| G7630 | Rabbit | IM | G1,G2,G3,G4,G5,G6 | 1 | D15 | 14 | A1, A2 |
| G7631 | Rabbit | SC | G1,G2,G3,G4,G5,G6 | 1 | D15 | 14 | A1, A2 |
| G7557 | Rat | IM | G1,G2,G3,G4,G5,G6 | 5 | D58, D86 | 28 | A1, A2, A3, A5 |
| G7558 | Rabbit | IM | G1,G2,G3,G4,G5,G6 | 5 | D58, D86 | 28 | A1, A2, A3, A5 |
| 12976 | Rabbit | IM | G2, G3, G4 | 4 | D44, D72 | 28 | A1, A2, A3, A4, A5 |

Abbreviations: IM, intramuscular; SC, subcutaneous

* G1: negative control (saline).

G2: vehicle control (alum), G3: Prevenar 13® (1x).

G4: Pneumococcal Polysaccharide Conjugate Vaccine (Adsorbed) (10- Valent) (1x).

G5: Pneumococcal Polysaccharide Conjugate Vaccine (Adsorbed) (10- Valent) (10X).

G6: Pneumococcal Polysaccharide Conjugate Vaccine (Adsorbed) (10- Valent) (20x).

†A1: safety labs, A2: histopathology of injection sites, A3: histopathology of select organs/tissues; A4: limited male fertility, A5: immunogenicity (IgG and OPA).

Hasil uji dosis tunggal

- Pada studi dengan hewan coba tikus (G7628, G7629) terjadi inflamasi lokal pada seluruh kelompok dengan magnitudo yang similar, mengindikasikan alum adjuvant sebagai kemungkinan penyebabnya. Namun efek ini recover dalam 14 hari, sehingga disimpulkan efek ini sembuh secara alami.
- Peningkatan gamma-glutamyl transpeptidase (GGT) diamati pada seluruh kelompok yang mendapat rute pemberian IM dosis tunggal (G7628) tapi tidak terlihat pada rute pemberian SC (G7629) dan studi multidosis (G7557).
- Pada kelinci (studi G7631) diamati eritema pada tempat injeksi pada rute pemberian SC yang tidak diamati pada rute pemberian IM pada semua kelompok dengan magnitudo yang similar, mengindikasikan alum adjuvant sebagai kemungkinan penyebabnya.

Hasil uji dosis berulang

- Pada studi G7557 dengan hewan uji tikus, rasio albumin/globulin menurun yang disebabkan peningkatan IgG, dan diamati terjadi peningkatan sel darah putih pada kelompok Prevenar 13 dan Bio PCV.
- Terjadi peningkatan serum kreatinin pada semua kelompok dan belum jelas penyebabnya.
- Pemeriksaan organ secara mikroskopik menunjukkan organ hewan coba dalam keadaan sehat.
- Studi 12976 menunjukkan tidak ada efek pada motilitas dan morfologi sperma

Kesimpulan Studi Non-Klinik

- Studi non klinik farmakodinamik dan toksisitas dosis tunggal dan dosis berulang pada tikus dan kelinci menunjukkan vaksin ini menimbulkan efek peningkatan titer IgG dan OPA sebanding dengan Prevenar 13.
- Vaksin ini menimbulkan efek seperti peningkatan sel darah putih, penurunan rasio albumin / globulin yang menunjukkan aktivitas farmakodinamik. Vaksin juga dapat ditoleransi dengan baik.

Studi Klinik

Diserahkan laporan studi klinik sebagai berikut:

1. Studi PCV-10-001. *A Phase 1, Prospective, Randomized, Two-Arm, Active Controlled, Double-Blind Study to 3 Evaluate the Safety and Tolerability of Serum Institute of India's 10-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine (SIILPCV10) in Healthy Indian Young Adults (India, 2014).*

Merupakan studi untuk menilai keamanan dan tolerabilitas Bio PCV pada dewasa muda sampai 28 hari pasca vaksinasi, dibandingkan dengan Pneumovax 23. Disain studi yaitu fase 1, prospektif, acak, two arm, pembandingan aktif, double-blind. Subjek dewasa sehat usia 18-40 tahun.

2. Studi VAC-017. *A Phase 1/2, Prospective, Single Center, Randomized, Active-Controlled, Double-Blind, Age De-escalation Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Immunogenicity of Serum Institute of India's 10-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine (SIILPCV10) in Healthy PCV-Naïve Young Adults (18 to 40 years), PCV-Primed Toddlers (12 to 15 months), and PCV-Naïve Infants (6 to 8 weeks) in The Gambia (2015-2016).*

Merupakan studi untuk menilai keamanan Bio PCV yang diberikan pada :

- dewasa muda naive, balita 12-15 bulan primed (sudah pernah divaksin sebelumnya) 4 minggu setelah vaksinasi dosis tunggal
- bayi 6-8 minggu naive yang diberikan bersama vaksin lainnya yaitu DTwP-HepB-Hib, OPV, Rotavirus vaccine, IPV 12 minggu setelah vaksinasi 3 dosis.

Tujuan sekunder mengevaluasi respon imun IgG terhadap 10 serotipe yang terkandung dalam Bio PCV dan respon imun terhadap DTwP-HepB-Hib. Pada dewasa (18-40 tahun), subjek dirandomisasi untuk menerima Bio PCV atau Pneumovax23 dosis 6 tunggal. Pada balita dan bayi , subjek dirandomisasi untuk menerima Bio PCV atau Prevenar13, untuk balita dosis tunggal dan untuk bayi 3 dosis (6-10-14 minggu).

3. Studi PCV-10-002. *A Phase 2, Prospective, Multi-Center, Randomized, Two-Arm, Active Controlled, DoubleBlind Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Immunogenicity of Serum Institute of India's 10-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine (SIILPCV10) in Healthy Indian PCV-Naïve Toddlers (12 to 15 months) (India, 2016).*

Merupakan studi untuk mengevaluasi keamanan dan tolerabilitas 2 dosis IM Bio PCV. Tujuan sekunder yaitu membandingkan profil keamanan Bio PCV vs Prevenar13 dan menilai imunogenisitas Bio PCV dibandingkan Prevenar 13 (IgG dan OPA). Studi ini merupakan studi fase 2, prospective, multi-center, acak, two arm, berpembandingan aktif, double blind.

4. *VAC-056 : A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Lot-to-Lot Consistency, Immunogenicity, and Non-Interference with Concomitant Vaccinations of Serum Institute of India's 10-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine (BIO PCV®) in Healthy Infants in The Gambia (2017 – 2018).*

Merupakan studi untuk menilai respon imun Bio PCV dari 3 batch yang berbeda 4 minggu setelah 3 dosis primer, menilai non inferioritas Bio PCV vs Synflorix untuk 7 dari 10 serotipe yang sama, menilai respon imun pemberian bersamaan dengan vaksin pediatrik rutin (pentavalen, polio, rotavirus). Selain itu menilai profil keamanan dan tolerabilitas. Disain uji yaitu prospektif, single-center, acak, kontrol aktif, double-blind. Studi ini dilaksanakan dalam 3 fase:

- Initial priming phase: seluruh subjek diacak dengan rasio 2:2:2:3 untuk menerima Bio PCV lot 1,2 dan 3 dan Synflorix 3 dosis primer, pada 6,10 dan 14 minggu.
- Booster phase: sebagian subjek menerima booster pada usia 9-10 bulan.
- Third phase: follow up persistensi imun 12-13 bulan setelah booster.

5. *Study PCV-10-003 : A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Immunogenicity, Safety and Tolerability of Serum Institute of India's 10-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine (PNEUMOSIL®) in Healthy Indian Infants.*

Merupakan studi untuk mengevaluasi Imunogenisitas, Keamanan dan Tolerabilitas Vaksin Konjugat *Pneumokokus 10-valen Serum Institute of India (Bio PCV®)* pada Bayi India Sehat. Disain studi yaitu fase 3, acak, three arm, pembandingan aktif, double-blind

Hasil evaluasi terhadap studi-studi di atas:

1. Studi klinik fase 1 dan 2 yang diserahkan menginklusi subjek pediatrik berusia 6 minggu sampai 15 bulan, dan subjek dewasa. Studi klinik fase 3 menginklusi subjek berusia 6-8 minggu
2. Imunogenisitas:
 - a. Hasil studi klinik fase 1/2 (VAC017):
 - i. Pada bayi naïve usia 6-8 minggu yang mendapat 3 dosis vaksin Bio PCV (pada 6, 10, dan 14 minggu) menunjukkan tingkat imunogenisitas IgG ELISA sedikit lebih rendah dibanding Prevenar13 (GMC 1,02 – 4,96 µg/mL vs 1,74 – 5,38 µg/mL). Proporsi responder OPA sebanding antara Bio PCV dan Synflorix (94,1-100% vs 94,7-100%) kecuali untuk serotipe 1 yang lebih tinggi pada Bio PCV (93,8% vs 84,6%).
 - ii. Pada balita primed 12-15 bulan yang mendapat 1 dosis vaksin booster menunjukkan tingkat imunogenisitas IgG ELISA sedikit lebih rendah dibanding Prevenar13 (GMC 2,3 – 15,77 µg/mL vs 3,35 – 19,16 µg/mL). Respon imun OPA bervariasi untuk setiap serotipe, serotipe 14 (rasio GMT 3,21) dan serotipe 19A (rasio GMT 0,47). Tidak terdapat informasi proporsi responder OPA dalam laporan studi.
 - b. Hasil studi klinik fase 2 (PCV-10-002) yang dilakukan pada balita naïve 12-15 bulan menunjukkan tingkat imunogenisitas IgG ELISA balita yang mendapat 2 dosis vaksin Bio PCV interval 56 hari cukup baik dengan nilai GMC berada di atas nilai cut off untuk semua serotipe. GMC ratio Bio PCV vs Prevenar13 0,37 - 0,96, persentase subjek serorespon 89,09% - 100% vs 96,15%-100%. Respon imun OPA sebanding dengan Prevenar13, kecuali untuk serotipe 6A. Rasio GMT OPA berkisar antara 0,42 – 1,66 dan proporsi subjek serorespon di atas 92%.
 - c. Hasil studi klinik fase 3 (VAC056)
 - i. Pada bayi naïve usia 6-8 minggu yang mendapat 3 dosis vaksin Bio PCV (pada 6, 10, dan 14 minggu) menunjukkan tingkat imunogenisitas IgG ELISA non inferior dibanding Synflorix. Proporsi responder OPA (titer OPA \geq 1:8) pada 4 minggu setelah vaksinasi mencapai 92%-100% untuk Bio PCV dan 75,5% -100% untuk Synflorix.
 - ii. Pada bayi 9-10 bulan yang mendapatkan dosis booster menunjukkan tingkat imunogenisitas IgG ELISA sebanding dengan Synflorix dengan rasio GMC 1,35-6,43 kecuali serotipe 5 (GMC ratio 0,88). Respon imun OPA setelah pemberian booster sebanding dengan rasio GMT pre-post vaksinasi antara 2,38 – 6,85 untuk Bio PCV dan 1,62 – 6,29 untuk Synflorix.
 - d. Hasil studi klinik fase 3 (PCV-10-003) yang dilakukan pada bayi naïve usia 6-8 minggu menunjukkan

tingkat imunogenisitas IgG ELISA bayi yang mendapat 3 dosis vaksin Bio PCV (pada 6, 10, dan 14 minggu) sebanding dengan Prevenar13 kecuali untuk serotipe 6A (86,4% vs 97%) dan 6B (72,2% vs 89,9%).

3. Tidak ada studi yang diserahkan untuk pemberian pada bayi usia 15 bulan keatas.
4. Keamanan vaksin dapat ditoleransi dengan baik, kejadian adverse event Bio PCV sebanding dengan pembandingan Synflorix dan Prevenar13.

EVALUASI

Penilaian Manfaat-Risiko

Bio PCV adalah vaksin Pneumonia yang terkonjugasi dengan CRM197 yang diberikan untuk bayi mulai usia 6 minggu untuk pencegahan terhadap infeksi *S.pneumoniae*.

Zat aktif produk Pneumococcal Polysaccharide Conjugate Vaccine (Adsorbed) (10-valent) terdiri dari 10 serotipe *monovalent bulk conjugates*. Tiap-tiap *monovalent bulk conjugate* dikonjugasikan dengan CRM197 suatu *carrier protein*. Secara garis besar, proses produksi terdiri dari 4 tahap, yaitu *Fermentation and harvest of pneumococcal polysaccharide*, *Purification of polysaccharide*, *Modification of purified polysaccharide*, dan *Conjugation of polysaccharide with CRM197*.

Produk jadi merupakan suspensi homogen steril dari Pneumococcal capsular polysaccharide yang dikonjugasikan terhadap CRM 197 dan diadsorpsi ke aluminium fosfat. Telah diserahkan informasi lengkap terkait proses pembuatan produk jadi, serta IPC, PPC dan kriteria penerimaannya.

Berdasarkan data mutu yang diserahkan, produksi zat aktif dan produk jadi Bio-PCV telah dikontrol dengan baik mulai dari bahan baku, selama proses pembuatan, hingga tahap akhir sehingga dapat menghasilkan produk vaksin yang memenuhi spesifikasi pelulusan dan shelf-life.

Berdasarkan data non klinik dan klinik, vaksin Bio-PCV memiliki efek yang menguntungkan, efek yang tidak menguntungkan, ketidakpastian dan keterbatasan sebagai berikut:

- a. Aspek yang menguntungkan:
 - i. Pada bayi naïve usia 6-8 minggu yang mendapat 3 dosis vaksin Bio PCV (pada 6, 10, dan 14 minggu) menunjukkan tingkat imunogenisitas IgG ELISA non inferior dibanding Synflorix. Proporsi responder OPA (titer OPA \geq 1:8) pada 4 minggu setelah vaksinasi mencapai 92%-100% untuk Bio PCV dan 75,5% -100% untuk Synflorix.
 - ii. Pada bayi 9-10 bulan yang mendapatkan dosis booster menunjukkan tingkat imunogenisitas IgG ELISA sebanding dengan Synflorix dengan rasio GMC 1,35-6,43 kecuali serotipe 5 (GMC ratio 0,88). Respon imun OPA setelah pemberian booster sebanding dengan rasio GMT pre-post vaksinasi antara 2,38 – 6,85 untuk Bio PCV dan 1,62 – 6,29 untuk Synflorix.
 - iii. Hasil studi klinik fase 3 (PCV-10-003) yang dilakukan pada bayi naïve usia 6-8 minggu menunjukkan tingkat imunogenisitas IgG ELISA bayi yang mendapat 3 dosis vaksin Bio PCV (pada 6, 10, dan 14 minggu) sebanding dengan Prevenar13 kecuali untuk serotipe 6A (86,4% vs 97%) dan 6B (72,2% vs 89,9%).
- b. Aspek yang tidak menguntungkan:
 - i. Pada studi non klinik, vaksin ini menimbulkan efek seperti eritema pada tempat injeksi, peningkatan sel darah putih, penurunan rasio albumin/ globulin yang menunjukkan aktivitas farmakodinamik
 - ii. Efek samping yang sering terjadi pada studi klinik yaitu nyeri di tempat suntikan, demam dan iritabilitas, namun dapat ditoleransi dan sebanding dengan Synflorix dan Prevenar 13.

Ketidakpastian dan keterbatasan:

- i. Tidak ada studi yang diserahkan untuk pemberian pada bayi usia 15 bulan keatas, dimana indikasi yang diajukan yakni penggunaan pada anak usia 6 minggu – 2 tahun
- ii. Studi klinik fase 1 dan 2 yang diserahkan menginklusi subjek pediatrik berusia 6 minggu sampai 15 bulan, dan subjek dewasa. Studi klinik fase 3 menginklusi subjek berusia 6-8 minggu

KEPUTUSAN

Mempertimbangkan data khasiat dan keamanan tersebut di atas, diputuskan registrasi Bio PCV diterima dengan **indikasi dan posologi** sebagai berikut:

Indication

Active immunization against invasive disease, pneumonia and acute otitis media caused by Streptococcus pneumoniae serotypes 1, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 19A, 19F and 23F in infants and toddlers from 6 weeks up to 15 months of age. The use of vaccine should be determined on the basis of relevant recommendations and take into consideration the disease impact by age and regional epidemiology.

Dosage and Administration

Vaccination schedule Pneumococcal Polysaccharide Conjugate Vaccine (Adsorbed) (10-valent) is to be administered as a three-dose primary series at 6, 10, and 14 weeks of age with or without, depending on recommended dosing schedule, a booster dose at 9-10 or 12-15 months of age. The minimum interval between doses should be 4 weeks. If a booster dose is given, it should be at least 6 months after the last primary dose.

| Dosage Schedules | Dose 1 ^{a,b} | Dose 2 ^b | Dose 3 ^b | Dose 4 ^c |
|------------------|-----------------------|---------------------|---------------------|---------------------------------|
| 3p+1 | 6 weeks | 10 weeks | 14 weeks | 9 – 10 months or 12 – 15 months |
| 3p+0 | 6 weeks | 10 weeks | 14 weeks | |

a Dose 1 may given as early 6 weeks or at 2 months of age

b The recommended dosing interval is 4 to 8 weeks

c a booster (fourth) dose is recommended at least 6 months after the last primary dose and may be given from he age of 9 months onwards (preferably between 12 and 15 months of age)

For children who are beyond the age of routine infant schedule, the following Pneumococcal Polysaccharide Conjugate Vaccine (Adsorbed) (10-valent) schedule is proposed: The catch-up schedule, for children 12 through 15 months of age who have not received Pneumococcal Polysaccharide Conjugate Vaccine (Adsorbed) (10-valent):

| Age at first dose | Total number of 0,5 mL doses |
|-------------------|--|
| 12-15 months | The vaccination schedule consists of two dose of 0,5 mL with an interval of at least 2 months between dose |

