

VOTO Nº 103/2026/SEI/DIRE2/ANVISA

Processo nº 25351.906592/2023-11

Expediente nº 0321454/26-0

	Analisa a solicitação de autorização para utilização, por excepcionalidade, de doses de diluente (água para injetáveis) da empresa Halex Istar, para atendimento da demanda da vacina febre amarela (atenuada) na apresentação de 10 doses, produzida por Bio-Manguinhos.
--	---

Áreas responsáveis: GGBIO e GGFIS

Relatora: Daniela Marreco Cerqueira

1. Relatório

Trata-se de análise da solicitação para autorização, em caráter excepcional, do Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos – Bio-Manguinhos, Unidade Técnico-Científica da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) para utilização, em caráter emergencial e excepcional, de 20.000.000 (vinte milhões) de doses de diluentes, do tipo água para injetáveis, por meio da compra junto à empresa Halex Istar, para atendimento da demanda da vacina febre amarela (atenuada) 10 doses, produzida por Bio-Manguinhos.

Por meio do Ofício nº 111/2026/DIBIO/FIOCRUZ/MS (SEI nº 4134101), de 10 de março de 2026, a Fiocruz justifica o caráter de emergência e excepcionalidade dessa aquisição devido à interrupção programada no Centro de Processamento Final, ao longo do ano de 2026, em atendimento às normas estabelecidas pelo PIC/S - *Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products (PE 009) - Annex 1: Manufacture of Sterile Medicinal Products*. Essa ação visa assegurar a conformidade regulatória e a viabilidade técnica necessária à produção de vacinas, em especial a vacina febre amarela (atenuada), a qual é pré-qualificada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) para fornecimento às Agências das Nações Unidas.

A requerente esclarece que, em janeiro de 2025, submeteu à Anvisa pedido de excepcionalidade para utilização do diluente tipo água para injeção da empresa Halex Istar, deferido por meio do Voto nº 67/2025/SEI/DIRE2/ANVISA/2021/SEI/DIRE2/ANVISA (SEI nº 3536668). Contudo, devido à necessidade de interrupções na área produtiva, como explicado anteriormente, a requerente declara que os estoques atualmente disponíveis de diluente são insuficientes para garantir a continuidade das entregas das vacinas previstas.

Informa que o Programa Nacional de Imunização (PNI) se manifestou de forma favorável ao presente pleito, conforme reunião realizada em 24/05/2022, entre Bio-Manguinhos e o Ministério da Saúde, em Brasília, além do fato desse diluente já ter sido utilizado, sem relato de intercorrências ou queixas técnicas.

A Fiocruz alerta que essa situação também afeta as outras vacinas liofilizadas, como a vacina tríplice viral (sarampo, caxumba e rubéola atenuada). No entanto, o pedido de

excepcionalidade em questão se refere exclusivamente à vacina contra a febre amarela (atenuada), 10 doses, visto que os estudos complementares ainda estão em andamento para as demais vacinas.

Assim, com vistas a solucionar esse problema, a Fiocruz declara que está empenhada em resolver essa situação de forma definitiva, em conformidade com o fluxo regulatório padrão, ou seja, sem a necessidade de solicitações excepcionais e que submeteu a esta Agência o pós-registro referente à nova apresentação da vacina febre amarela (atenuada) 10 doses, sem diluente. Ressalta-se ainda que a empresa Halex Istar foi pré-qualificada tecnicamente, conforme publicação no Diário Oficial da União (SEI nº 4134109).

Conforme relatado pela requerente, tanto o diluente produzido por Bio-Manguinhos quanto o diluente da Halex Istar possuem especificações semelhantes, com algumas diferenças, descritas a seguir:

- **Material da embalagem primária:** as ampolas de diluentes produzidas por Bio-Manguinhos são de vidro com esterilização terminal do produto por autoclavação, já o diluente da empresa Halex Istar é acondicionado em ampolas plásticas (polietileno) obtidas pela tecnologia de *blow-fill-seal*;

- **Volume médio:** Bio-Manguinhos possui como especificação de volume médio para o diluente o mínimo de 5 mL, mas como margem de segurança (overfill) trabalha com volume envasado de 6,31 a 6,47 mL. Já a empresa Halex Istar possui a mesma especificação de volume médio, mas apresenta uma faixa de envase de 5,40 a 5,80 mL.

Juntamente ao pedido de excepcionalidade foram apresentados em anexo ao Ofício nº 111/2026/DIBIO/FIOCRUZ/MS (SEI nº 4134101), os seguintes documentos:

- Estudo de estabilidade pós-reconstituição realizado por Bio-Manguinhos (Protocolo PEE0104_000MAN e Relatório REE0062_000MAN) – Anexo I;
- Estudo de volume extraível realizado por Bio-Manguinhos (RCQ0156_000MAN) – Anexo II;
- Estudo de extraíveis e lixiviáveis da empresa Halex Istar – Anexo III;
- Estudos de estabilidade do diluente da empresa Halex Istar – Anexo IV;
- Ficha técnica do diluente da empresa Halex Istar – Anexo V;
- Autorização de Funcionamento, Alvarás Sanitários, Certidão de Regularidade e CBPF da empresa Halex Istar – Anexo VI

Por fim, destaca-se que consta nos autos deste processo duas aprovações semelhantes, em março de 2023, por meio do VOTO Nº 85/2023/SEI/DIRE2/ANVISA (SEI nº 2303089), Circuito Deliberativo nº 303/2023, e, em abril de 2025, por meio do VOTO Nº 67/2025/SEI/DIRE2/ANVISA (SEI nº 3536668), Circuito Deliberativo nº 313/2025.

Este é o relatório. Passo, então, à análise.

2. **Análise**

A febre amarela é uma doença infecciosa aguda, de evolução rápida e gravidade variável, com elevada taxa de letalidade em suas formas graves. Trata-se de uma doença imunoprevenível que continua sendo um desafio relevante para a saúde pública nas Américas, onde 13 países são considerados endêmicos: Argentina, Bolívia, Brasil, Colômbia, Equador, Guiana, Guiana Francesa, Panamá, Paraguai, Peru, Suriname, Trinidad e Tobago e Venezuela. Em 2025, a região registrou 270 casos confirmados em humanos, com uma taxa de letalidade de 40%.

No Brasil, o vírus circula de forma ativa em estados das regiões Norte, Centro-Oeste e Sudeste. Até dezembro de 2025, foram contabilizados 119 casos humanos e 47 óbitos,

reforçando o alerta para medidas de prevenção e vigilância contínua.

Para a análise desta nova situação de autorização para utilização, em caráter emergencial e excepcional, as áreas técnicas da Anvisa foram consultadas.

As áreas envolvidas incluem a Gerência Geral de Produtos Biológicos, Radiofármacos, Sangue, Tecidos, Células, Órgãos e Produtos de Terapia Avançada (GGBIO) e a Gerência Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária (GGFIS). O objetivo da consulta foi avaliar a viabilidade dessa autorização para distribuição e uso, uma vez que se trata de uma vacina registrada nesta Agência.

A seguir, destaco os posicionamentos das áreas técnicas consultadas.

A GGBIO se manifestou por meio do Despacho nº 91/2026/SEI/GPBIO/GGBIO/DIRE2/ANVISA (SEI nº 4162977), reiterando as manifestações exaradas anteriormente por meio da Nota Técnica nº 166/2021/SEI/GPBIO/GGMED/DIRE2/ANVISA (SEI nº 1702810), no Despacho nº 38/2022/SEI/GGBIO/DIRE2/ANVISA (SEI nº 1968626), no Despacho nº 70/2023/SEI/GPBIO/GGBIO/DIRE2/ANVISA (SEI nº 2298219) e no Despacho nº 19/2025/SEI/GPBIO/GGBIO/DIRE2/ANVISA (SEI nº 3408683).

Em síntese, a GPBIO identificou que, na tomada de decisão sobre o pedido de excepcionalidade de uso do diluente da empresa Halex Istar, devem ser considerados os seguintes riscos: *a possibilidade de administração de doses mais elevadas devido a uma maior concentração da vacina por conta do menor volume de diluente, e possibilidade de erro e aplicação de doses finais com menos de 0,5 mL, o que pode comprometer a eficácia da imunização.*

A área ainda ressaltou a importância de apresentação de material informativo e/ou Nota Técnica a ser fornecida para o PNI e profissionais de saúde para dirimir potenciais riscos durante o procedimento de preparação da vacina com o volume de diluente excedente.

Considerando que esta situação é semelhante aos pedidos de excepcionalidade anteriores, incluindo documentação técnica similar, o entendimento da GGBIO permanece inalterado.

A GGBIO destacou, ainda, que, como desdobramento dos pedidos anteriores, foi solicitado que Biomanguinhos tomasse ações para solução definitiva da situação, dentre elas o peticionamento de alteração na apresentação da vacina sem o diluente. O Instituto informou que submeteu o pós-registro referente à nova apresentação da vacina febre amarela (atenuada) 10 doses sem diluente em 26/09/2025 (processo nº 2599200150172, expediente 1280128253), cujo prazo para decisão final da ANVISA é de 180 dias. Contudo, nos termos da norma aplicável, a ANVISA publicou em 09/02/2026, a prorrogação por até 60 (sessenta) dias do prazo original, para publicação de decisão referente à petição supracitada. Portanto, tem-se o cenário de proximidade da regularização da apresentação da vacina sem o diluente na Agência, a fim de evitar-se novos pleitos de excepcionalidade.

Nesse contexto, ressalta-se que, para mitigar o risco da aplicação da insuficiência de doses, a Fiocruz declarou que, em reunião realizada com a Anvisa em 17/12/2021, faria a devida comunicação ao PNI, bem como a identificação nos lotes da vacina, que esses frascos possuem somente 9 doses completas para aplicação. Ficou esclarecido também naquele momento, que a diferença do volume extraível não altera a diluição nem mesmo a potência da vacina da febre amarela.

Cabe destacar que, apesar da diferença de volume entre o diluente da Halex Istar em relação ao registrado pela Fiocruz, a empresa apresentou estudos de volume extraível pós-reconstituição e concluiu que o produto atende às especificações do diluente utilizado por Bio-Manguinhos para a vacina febre amarela (atenuada), para o qual a segurança e eficácia já foram comprovadas. Adicionalmente, os estudos de estabilidade pós-reconstituição

apresentados (Sei nº 4134102) demonstraram que a vacina se manteve estável, dentro das especificações de esterilidade e potência, por até 6 horas após a reconstituição.

No processo SEI nº 25351.928324/2023-50, a Fiocruz encaminhou o OFÍCIO Nº 489/2025/SVSA/MS (SEI nº 3484299), no qual o Ministério da Saúde (MS), por meio da Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente, informou que as Unidades da Federação seriam comunicadas sobre o fornecimento em caráter emergencial para utilização excepcional de diluentes distintos do registrado na Anvisa para uso com a vacina da Fiocruz.

A GGFIS se manifestou por meio da Nota Técnica nº 75/2026/SEI/CDMED/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA (SEI nº 4136375). Em resumo, a área informou que as empresas Fundação Oswaldo Cruz e Halex Istar possuem Certificado de Boas Práticas de Fabricação emitido pela Anvisa. A área destaca ainda que:

“Considera-se que é PROVÁVEL que haja desabastecimento de mercado com ALTO RISCO DE IMPACTO PARA A SAÚDE PÚBLICA pela indisponibilidade do medicamento vacina febre amarela (atenuada) da FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ.”

Após a análise técnica das áreas envolvidas e considerando o cenário atual da importância de disponibilização da vacina ao PNI, conclui-se que é viável a aprovação do pedido de excepcionalidade para o uso do diluente "água para injetáveis", fabricado pela Halex Istar, na vacina contra a febre amarela da Fiocruz.

A Fiocruz enfrenta uma limitação técnica que tem impedido a produção de diluentes próprios para fornecimento junto à vacina contra a febre amarela. A solução proposta, com a utilização de diluentes de outras empresas, tem sido aplicada desde 2021 e foi aprovada em ocasiões anteriores pela Diretoria Colegiada da Anvisa.

A utilização de diluentes da empresa **Halex Istar** nas vacinas para Febre Amarela já foi objeto de excepcionalidade em outras ocasiões, sendo aprovado por meio dos VOTO Nº 238/2021/SEI/DIRE2/ANVISA/2021/SEI/DIRE2/ANVISA (SEI nº 1716403), VOTO Nº 157/2022/SEI/DIRE2/ANVISA (SEI nº 1983003), VOTO Nº 85/2023/SEI/DIRE2/ANVISA (SEI nº 2303089) e VOTO Nº 67/2025/SEI/DIRE2/ANVISA (SEI nº 3536668).

Ressalta-se, ainda, a importância de condicionar esta deliberação à apresentação de material informativo e/ou Nota Técnica, a ser disponibilizada ao PNI e aos profissionais de saúde, com o objetivo de mitigar potenciais riscos durante o preparo da vacina com o volume de diluente não aprovado no registro da vacina, conforme estabelecido na deliberação anterior (SEI nº 3536668).

Dessa forma, considerando a importância da vacina para a saúde pública e o risco de desabastecimento, que impossibilitaria a imunização contra a febre amarela, a única forma de combate à doença, foram identificados subsídios para o tratamento excepcional da solicitação.

3. **Voto**

Diante do exposto **VOTO pela APROVAÇÃO**, de forma excepcional, para utilização de 20.000.000 (vinte milhões) de doses de diluente (água para injetáveis) da empresa Halex Istar, para atendimento em caráter emergencial, da demanda da vacina febre amarela (atenuada) produzida por Bio-Manguinhos.

Ressalto que essa aprovação fica condicionada ao encaminhamento de material informativo e/ou nota técnica ao PNI e a todas as Unidades de Saúde, contendo esclarecimentos em relação ao diluente a ser utilizado e suas especificidades, de modo a dirimir potenciais riscos durante o procedimento de preparação da vacina.

Encaminho à apreciação da Diretoria Colegiada da Anvisa, por meio do Circuito Deliberativo.



Documento assinado eletronicamente por **Daniela Marreco Cerqueira, Diretora**, em 06/04/2026, às 19:56, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020
http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2019-2022/2020/decreto/D10543.htm.



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site <https://sei.anvisa.gov.br/autenticidade>, informando o código verificador **4177675** e o código CRC **62D2F9E2**.

Referência: Processo nº 25351.906592/2023-11

SEI nº 4177675