



Responding to FDA Form 483 Observations at the Conclusion of a Drug CGMP Inspection: Guidance for Industry (DRAFT GUIDANCE)

Estimados lectores, en este artículo vamos a tratar un tema de la FDA relacionado con el nuevo borrador emitido por dicha agencia regulatoria titulado: **“Cómo responder a las observaciones del Formulario FDA 483 al concluir una inspección de CGMP de medicamentos”**, publicado en marzo de 2026. Se trata de un documento reciente y de gran relevancia, no solo para auditorías de la FDA, sino para cualquier otra agencia regulatoria.



EDUARDO SANZ
SENIOR ADVISER
PHARMACEUTICAL
INDUSTRY

Definición - **FDA Form 483 Inspection Observations (FDA 483)**: Es un informe escrito (lista) que informa a la persona más responsable de un establecimiento inspeccionado sobre condiciones significativas y objetables relacionadas con productos y/o procesos, u otras violaciones de la Ley Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos (FD&C Act) o leyes y regulaciones relacionadas observadas por los representantes de la FDA durante una inspección. Algunos tipos de observaciones

que no pertenecen a las prácticas de fabricación correctas actuales no son elegibles para ser incluidas en un FDA 483, y este no pretende ser una lista exhaustiva de los problemas potenciales de un establecimiento. El FDA 483 consiste en observaciones realizadas durante una inspección y no representa los hallazgos finales de la FDA ni una determinación de la Agencia con respecto al cumplimiento.

Dado el alto número de compañías farmacéuticas españolas que exportan medicamentos fabricados en España a EE. UU., este artículo puede ser de gran interés para el sector. Alternaremos extractos de la *Guidance* con notas y reflexiones propias para lograr un texto ágil y, sobre todo, útil.

Tras cada inspección y al finalizar la visita a una unidad de fabricación, la FDA emite el reporte **Formulario FDA 483**, que recoge las desviaciones e incumplimientos identificados, así como recomendaciones para la mejora del sistema de calidad. Responder de forma clara, adecuada y con acciones concretas, alcanzables y en tiempo es fundamental para evitar acciones regulatorias adicionales, como las famosas cartas de advertencia (*Warning Letters*), que pueden derivar incluso en la prohibición de exportar fármacos a EE. UU.

El formulario 483 requiere una respuesta por escrito. La FDA revisa en detalle no solo el contenido de las respuestas, sino también su estructura, enfoque, nivel de compromi-

so y la viabilidad de las acciones propuestas para minimizar riesgos en los procesos y proteger al paciente.

Plazo de respuesta (Response Submission Timeframe)

Aunque no existe un plazo obligatorio por ley, se recomienda encarecidamente responder en un plazo no superior a **15 días hábiles** tras la recepción de la carta de deficiencias.

Directrices de la FDA sobre el plazo:

Aunque los establecimientos no están obligados a responder, la FDA recomienda enviar las respuestas dentro de los 15 días hábiles posteriores a la emisión del Formulario 483.

Si se recibe en este plazo, la FDA planea realizar una revisión detallada antes de determinar si se deben tomar acciones posteriores.

Se recomienda abordar todas las observaciones mediante una única respuesta en lugar de múltiples envíos individuales.

En caso de observaciones complejas que no puedan resolverse totalmente en 15 días, se debe enviar un plan CAPA y un cronograma para las respuestas sustantivas dentro de dicho periodo.

La FDA no retrasará ordinariamente acciones regulatorias (como una *Warning Letter*) para revisar respuestas recibidas fuera del plazo de 15 días.

Factores para una respuesta sólida

Para construir una respuesta robusta, es importante considerar los siguientes puntos:

Cada deficiencia debe recibir una respuesta individual.

La compañía puede manifestar si está o no de acuerdo con la deficiencia, siempre que exista un criterio técnico bien justificado.

Se debe evitar el sobre-compromiso; es contraproducente proponer acciones que no se podrán ejecutar en tiempo.

Es imperativo identificar la **causa raíz** (origen) del problema. Para ello, se recomienda aplicar metodologías como el análisis de Ishikawa (Espina de Pescado) o los “5 porqués”.

El proceso debe ser liderado por un equipo multidisciplinario (Calidad, Producción, Regulatorio) con un líder con capacidad de gestión.

La alta dirección debe estar totalmente involucrada e informada.

Se debe documentar todo el proceso siguiendo los formatos recomendados por la FDA.

Ejemplo de formato de Resumen Ejecutivo (Executive Summary Format):

- **Columna 1:** Número de observación del FDA 483 u otro ítem relacionado con la inspección (ej. 1, 1a, incluyendo nombre descriptivo corto).
- **Columna 2:** Categoría general / Sistema (Instalaciones, equipos, etc.).
- **Columna 3:** Resumen (Breve resumen del problema y CAPA).
- **Columna 4:** Número de CAPA (si aplica).
- **Columna 5:** Fecha objetivo (Incluyendo cualquier acción provisional tomada).
- **Columna 6:** Progreso actual de las remediaciones (Resumen sustantivo del estado: por iniciar, en progreso o completado. Describir problemas que puedan influir en los plazos).

Nota: Las observaciones pueden agruparse por tema. Cada observación o grupo debe tener su propia sección y estar numerada individualmente en el índice.

El proceso CAPA según la FDA

Es vital priorizar las observaciones según su riesgo. Las expectativas de la FDA respecto al flujo CAPA son:

- **Detección** de la no conformidad.
- **Investigación formal** con metodología adecuada.
- **Determinación de la Causa Raíz.**
- **Preparación del Plan CAPA**, que debe incluir:
 - Acciones correctivas y preventivas.
 - Fechas de implantación y responsables.
 - Definición de criterios de eficacia (punto clave).
- **Implementación del Plan**, utilizando el Control de Cambios cuando sea necesario y poniendo foco en la formación del personal y actualización de procedimientos.
- **Verificación de la Eficacia**, cuyos elementos obligatorios son:
 - Evidencia objetiva.
 - Datos comparativos (antes/después).
 - Periodo de seguimiento definido.
- **Revisión del Resultado:** Si el plan es

eficaz, se procede al cierre documentado. De lo contrario, se debe reabrir la investigación y generar un nuevo plan.

Es fundamental recordar que el núcleo del sistema es el **Paciente**. La eficacia y seguridad del medicamento dependen de un análisis de riesgo riguroso.

Requisitos adicionales de la respuesta

Las respuestas deben incluir acciones correctivas inmediatas, acciones preventivas a largo plazo, fechas de implementación y responsables asignados.

Idioma: Toda la correspondencia debe ser en inglés. Si se proporciona una traducción, se debe adjuntar una copia del documento original en el idioma local, verificada como completa y precisa, junto con los datos y cualificaciones del traductor.

Archivo: Es crucial archivar de forma lógica toda la documentación asociada a las acciones implantadas, ya que es altamente probable que la FDA la reclame.

Errores a evitar

- Se debe actuar con cautela y evitar:
 - Respuestas vagas o genéricas.
 - Falta de análisis de causa raíz.
 - Sobre-compromisos (exceso de acciones complejas o falta de recursos).
 - Compromisos sin fechas concretas.

Conclusión

Responder a un Formulario FDA 483 no es solo una obligación, sino una **oportunidad** para mejorar el Sistema de Calidad de la compañía. Permite evaluar la calidad de los medicamentos distribuidos, detallar planes de acción a corto y largo plazo y analizar problemas sistémicos.

A menudo fallamos en el seguimiento adecuado. No basta con ejecutar las CAPA; debemos realizar un “Relentless Follow Up” para demostrar su eficacia y minimizar el riesgo de recurrencia. Si las medidas no son eficaces, la FDA recomienda que el establecimiento revise la investigación y el plan original para identificar si la causa raíz fue mal identificada o si existen causas múltiples que requieran nuevas investigaciones.

Espero que estas reflexiones ayuden a mejorar la forma en que enfrentamos estos procesos regulatorios y sino ya sabéis donde estoy ●



AEPIMIFA

AEPIMIFA es una asociación sin ánimo de lucro que agrupa a profesionales relacionados con la Ingeniería y el Mantenimiento de la Industria Farmacéutica, Alimentaria, Cosmética y Afines

Su misión consiste en el fomento del progreso de las ciencias y tecnologías relacionadas con el diseño, fabricación, suministro y uso de los equipos, sistemas y procedimientos relacionados con esta actividad; la difusión de su conocimiento y el intercambio de informaciones de interés para los profesionales del sector.

Más información en
T 919 992 223
aepimifa@aepimifa.org
www.aepimifa.org



AEPIMIFA

FORMACIÓN

m i c r o **APRENDIZAJES**

Micro lecciones pensadas para reforzar tus conocimientos y conceptos de tu día a día. Impartidos por expertos en cada área.

cuándo Último viernes
de cada mes

hora 12:30h

dónde *Online*

duración 30 - 40
minutos

24 abril

Probióticos, microbiota y salud. Claves para tomar decisiones con criterio en un entorno donde conviven evidencia científica, desinformación y narrativa comercial”

Isabel Lopez. Key Account Manager.
NOVONESIS

próximo taller

Información de próximos talleres
muy pronto.

**Necesaria inscripción previa enviando
un correo a aepimifa@aepimifa.org**