

**INJONCTION N° 18MPP065-INJ**

**portant sur l'établissement « RYSSSEN ALCOOLS »  
situé à Port 4208, 4208 route de la Distillerie, LOON-PLAGE (59)**

**Prise en application des articles L. 5311-1, L. 5312-4-3, L. 5313-1 du code de la santé publique (CSP)**

L'inspection de l'établissement de fabrication de matières premières à usage pharmaceutique « RYSSSEN ALCOOLS » situé Port 4208, 4208 route de la Distillerie, LOON-PLAGE (59), réalisée le 6 et le 7 septembre 2018 par un inspecteur de l'ANSM, a mis en évidence des non-conformités et manquements importants, qui ont été notifiés dans une lettre préalable à injonction du 28 septembre 2018. A la suite de cette inspection et des réponses apportées par l'établissement, les non-conformités et manquements suivants ont été relevés et n'ont pas été résolus de manière satisfaisante :

- a) Les défaillances du système qualité du site ;
- b) Les manquements du système de libération ;
- c) Les déficiences du régime d'étalonnage de l'établissement ;
- d) La réalisation d'opération de conditionnement final sans étiquetage ;
- e) Les insuffisances dans la gestion des données analytiques issues des contrôles d'impuretés par chromatographie en phase gazeuse ;
- f) Les multiples carences de mise en œuvre des principes des bonnes pratiques de fabrication (BPF) en matière de qualification et de validation ;
- g) L'absence de gestion des modifications.

**Compte tenu de l'importance des non-conformités et manquements aux textes en vigueur, d'une part, et des réponses de l'établissement « RYSSSEN ALCOOLS » du 8 novembre 2018 et du 22 novembre 2018, d'autre part, l'ANSM enjoint l'établissement « RYSSSEN ALCOOLS » de :**

- a) En ce qui concerne le système qualité :
  - 1) Définir **sous 60 jours** :
    - i. Une étude formalisée des différences entre le système qualité du site, d'une part, et les exigences réglementaires applicables, d'autre part ;
    - ii. Les actions correctives et préventives devant être engagées pour gérer ces différences ;
    - iii. Les mesures conservatoires applicables dans l'attente de la mise en œuvre effective de ces actions correctives et préventives, le cas échéant ;
  - 2) Mettre en place dans les meilleurs délais et au plus tard **sous 6 mois** un système qualité répondant aux exigences réglementaires applicables, et notamment la Partie II des BPF.

- b) En ce qui concerne la libération des matières premières à usage pharmaceutique (MPUP), mettre en place dans les meilleurs délais et au plus tard **sous 30 jours** un système efficace de libération.
- c) En ce qui concerne le régime d'étalonnage :
- 1) Réaliser **sous 60 jours** :
    - i. Un inventaire des instruments de mesure critiques pour la qualité des MPUP fabriquées ;
    - ii. Le contrôle métrologique des instruments identifiés dans cet inventaire et ayant dépassé leur échéance de ré-étalonnage ;
    - iii. Une évaluation rétrospective des risques associés à l'usage de ces instruments au-delà de leur échéance de ré-étalonnage ;
  - 2) Mettre en place dans les meilleurs délais et au plus tard **sous 90 jours** un système efficace d'étalonnage des instruments de mesure critiques pour la qualité des MPUP fabriquées.
- d) En ce qui concerne le conditionnement final :
- 1) Procéder **sous 60 jours** à une évaluation rétrospective des risques associés à la pratique autorisant le conditionnement et le stockage de MPUP sans étiquetage des contenants ;
  - 2) Définir **sous 60 jours** les actions correctives et préventives devant être engagées pour gérer ces risques, le cas échéant.
- e) En ce qui concerne la gestion des données analytiques issues des contrôles d'impuretés par chromatographie en phase gazeuse, mettre en place dans les meilleurs délais et au plus tard **sous 12 mois** un système efficace de protection des données analytiques.
- f) En ce qui concerne les carences de qualification et de validation :
- 1) Etablir **sous 60 jours** la politique et le planning de qualification et de validation de l'établissement ;
  - 2) Déployer dans les meilleurs délais et au plus tard **sous 6 mois** sur le site un programme de qualification et de validation ;
  - 3) Valider dans les meilleurs délais et au plus tard **sous 12 mois** les systèmes informatisés critiques pour la qualité et la traçabilité des MPUP fabriquées.
- g) En ce qui concerne la gestion des modifications :
- 1) Définir **sous 60 jours** :
    - i. Un inventaire des modifications ayant un impact sur la qualité des MPUP fabriquées et qui n'ont pas fait l'objet d'une évaluation complète ;
    - ii. Les actions correctives devant être engagées pour gérer ces carences d'évaluation ;
  - 2) Mettre en place dans les meilleurs délais et au plus tard **sous 90 jours** un système efficace de gestion des modifications.

Fait à Saint-Denis le, **07 DEC. 2018**

Le directeur  
Direction de l'inspection



**Bernard CELLI**