

Field Safety Notice

Révision de la notice d'instructions d'utilisation de TISSUE-C (réf. MCM-246 Rev. 11)

Fabricant : AL.CHI.MI.A. S.r.l.

Nom du produit : TISSUE-C

Référence du produit : TIS 001-00

Réf. de l'avis de sécurité sur le terrain : FSN000453

Cher Client,

AL.CHI.MI.A. S.r.l. vous informe par la présente d'une révision de la notice d'instructions d'utilisation (réf. MCM-246) du dispositif médical TISSUE-C (réf. produit TIS 001-00), milieu de conservation de la cornée à $31\pm 2^{\circ}\text{C}$ jusqu'à 30 jours.

Cette révision s'inscrit dans le cadre d'une action corrective entreprise par AL.CHI.MI.A. S.r.l. à la suite de signalements reçus sur le terrain en France, comme indiqué dans l'avis de sécurité sur le terrain réf. FSN_07_2024_TIS 001-00 en date du 24/07/2024.

L'objectif de cette communication est d'informer les utilisateurs de la mise à jour de la notice et de souligner l'importance de suivre scrupuleusement les nouvelles instructions pour garantir l'utilisation sûre et efficace du dispositif médical TISSUE-C.

La même notice d'instructions (réf. MCM-246) est partagée avec le dispositif médical CARRY-C¹ (réf. produit CAR 001-00), destiné à une utilisation séquentielle après TISSUE-C. Pour cette raison, cette communication s'applique également au dispositif médical CARRY-C.

Mesures prises par AL.CHI.MI.A. S.r.l.

Afin de garantir une utilisation correcte du dispositif médical TISSUE-C, **AL.CHI.MI.A. S.r.l. a procédé à une révision de la notice du produit.** La version révisée de la notice fournit des instructions claires sur la manière de manipuler les produits AL.CHI.MI.A. pour assurer les meilleures pratiques en matière de conservation des cornées humaines de donateurs.

Aucune modification n'a été apportée à la conception ni à la composition du dispositif, qui continue de répondre à toutes les exigences applicables en matière de sécurité et de performance.

Un résumé des principales modifications apportées à la notice figure à l'**Annexe 1**.

¹ Milieu pour la déturgescence et le transport de la cornée à température ambiante jusqu'à 5 jours.

Calendrier de mise en œuvre de la nouvelle notice :

La nouvelle notice sera mise en œuvre à partir du lot numéro P25050023 de TISSUE-C (réf. produit TIS 001-00) et du lot numéro P25030020 O.N.² 250258 de CARRY-C (réf. produit CAR 001-00).

Recommandations à suivre par l'utilisateur

- Lire attentivement et comprendre la notice révisée et les nouvelles instructions qu'elle contient.
- Veiller à ce que tout le personnel impliqué dans la manipulation, la conservation et l'utilisation du dispositif médical TISSUE-C (réf. produit TIS 001-00) soit informé des mises à jour et formé en conséquence.
- Suivre strictement les instructions mises à jour afin de garantir une utilisation appropriée.
- Compléter le **Formulaire de réponse client** joint (**Annexe 2**) et le retourner à AL.CHI.MI.A. S.r.l. (vigilance@alchimiasrl.com) dans un délai de dix (10) jours après réception de cette communication, afin de confirmer sa bonne réception et compréhension.

Pour toute information complémentaire relative à cette communication, veuillez contacter :
vigilance@alchimiasrl.com

Merci pour votre attention.

L'autorité nationale compétente, ANSM, a été informée de cette action de sécurité.

Cordialement,

Patrick Quero

AL.CHI.MI.A. S.r.l.

Person Responsible for Regulatory Compliance Delegate

Liste des pièces jointes

- **Annexe 1** : Comparaison entre la version actuelle (réf. MCM-246 Rev. 10) et la version mise à jour (réf. MCM-246 Rev. 11) de la notice d'instruction
- **Annexe 2** : Formulaire de réponse client

² Numéro d'Ordre (de fabrication)

Annexe 1 – Comparaison entre la version actuelle (réf. MCM-246 Rév. 10) et la version mise à jour (réf. MCM-246 Rév. 11) de la notice d'instructions

Les modifications sont mises en évidence en texte rouge.

Section de la notice	Notice actuelle (réf. MCM-246 Rév. 10)	Notice mise à jour (réf. MCM-246 Rév. 11)
INDICATIONS	TISSUE-C, milieu de conservation de la cornée à 31°C jusqu'à 30 jours. CARRY-C, milieu pour la déturgescence et le transport de la cornée à température ambiante jusqu'à 5 jours. Les dispositifs médicaux sont destinés à être utilisés dans les Banques des Yeux et les centres où l'on effectue des explantations de la cornée et/ou des interventions de kératoplastie. Tout autre usage doit être considéré comme impropre. LES DISPOSITIFS MÉDICAUX NE GARANTISSENT PAS L'APTITUDE DE LA CORNÉE À LA GREFFE.	TISSUE-C, milieu de conservation de la cornée à 31±2°C jusqu'à 30 jours. CARRY-C, milieu pour la déturgescence et le transport de la cornée à température ambiante jusqu'à 5 jours. Les dispositifs médicaux sont destinés à être utilisés dans les Banques des Yeux et les centres où l'on effectue des explantations de la cornée et/ou des interventions de kératoplastie. Tout autre usage doit être considéré comme inapproprié. LES DISPOSITIFS MÉDICAUX NE GARANTISSENT PAS L'APTITUDE DE LA CORNÉE À LA GREFFE.
CONDITIONNEMENT ET COMPOSITION	TISSUE-C, solution saline tamponnée MEM de Eagle, 2% de sérum bovin, bicarbonate de sodium, pénicilline G 100UI/ml, streptomycine 0,1 mg/ml, amphotéricine B 0,25 µg/ml et pyruvate de sodium, pH 7,4. CARRY-C, solution saline tamponnée MEM de Eagle, dextran, 2% de sérum bovin, bicarbonate de sodium, pénicilline G 100 UI/ml, streptomycine 0,1 mg/ml, amphotéricine B 0,25 µg/ml et pyruvate de sodium, pH 7,4. L'emballage de CARRY-C contient 12 bouchons stériles, emballés individuellement, pour le transport de la cornée apte à la greffe.	TISSUE-C, solution saline équilibrée de MEM d'Eagle, 2 % de sérum bovin, bicarbonate de sodium, pénicilline G 100 UI/ml, streptomycine 0,1 mg/ml, amphotéricine B 0,25 mg/ml et pyruvate de sodium, pH 7,4. CARRY-C, solution saline équilibrée de MEM d'Eagle, 6 % de dextrane, 2 % de sérum bovin, bicarbonate de sodium, pénicilline G 100 UI/ml, streptomycine 0,1 mg/ml, amphotéricine B 0,25 µg/ml et pyruvate de sodium, pH 7,4. Le conditionnement de CARRY-C contient 12 bouchons stériles, emballés individuellement, pour le transport de la cornée apte à la greffe. Les dispositifs TISSUE-C et CARRY-C sont fournis stériles.
MODE D'EMPLOI	A. Conservation de la cornée dans le TISSUE-C 1. Avant utilisation, décongeler la solution dans un réfrigérateur (2–8°C) ou à température ambiante. Après décongélation, agiter la solution.	A. Conservation de la cornée dans TISSUE-C 1. Avant utilisation, décongeler la solution au réfrigérateur (2–8 °C) pendant une nuit, ou à température ambiante (20-25 °C) pendant 4 heures au maximum jusqu'à décongélation complète, ou au bain-marie à 37±2 °C pendant 30 minutes au maximum. Après

	- Effectuer toutes les opérations suivantes en conditions d'asepsie. - S'assurer que la solution soit à une température évitant un choc thermique pour la cornée. - Ouvrir le flacon et flamber le col. Agir de façon à garantir que la stérilité de la solution soit préservée. - Rincer soigneusement la cornée avec une solution saline tamponnée et le suspendre dans TISSUE-C en utilisant CornealFloat. Alternativement, l'étendre, avec l'endothélium tourné vers le haut, sur le fond du flacon de TISSUE-C. - Flamber le col du flacon et le fermer avec son bouchon. - A la fin de la procédure, mettre le flacon contenant la cornée dans un incubateur à 31°C pendant un maximum de 30 jours. B. Déturgescence et transport de la cornée dans le CARRY-C	décongélation, agiter la solution. Un flacon non ouvert peut être conservé à 2-8 °C pendant 24 heures après décongélation. - Effectuer toutes les opérations suivantes en conditions d'asepsie. - S'assurer que la solution soit à une température évitant un choc thermique pour la cornée. Désinfecter le flacon avant de l'ouvrir. Agir de façon à garantir que la stérilité de la solution soit préservée. - Rincer soigneusement la cornée avec une solution saline tamponnée. - Suspendre la cornée dans TISSUE-C, de préférence en utilisant CornealFloat. - Refermer le flacon. - À la fin de la procédure, mettre le flacon contenant la cornée dans un incubateur à 31±2 °C pendant un maximum de 30 jours. Remarque : Si une déturgescence est nécessaire, placer et transporter la cornée dans le milieu CARRY-C avant la transplantation, après les étapes B et C. Cela permettra de restaurer l'épaisseur physiologique de la cornée. Si une déturgescence de la cornée n'est pas nécessaire, AVANT LA TRANSPLANTATION, RINCER LA CORNÉE SOIGNEUSEMENT AVEC LA SOLUTION SALINE TAMPONNÉE PSS-L³ DEUX FOIS, EN UTILISANT UN VOLUME DE 30 ML POUR CHAQUE RINÇAGE, AFIN D'ÉLIMINER TOUT RÉSIDU DE SOLUTION TISSUE-C. B. Déturgescence de la cornée dans le CARRY-C
--	---	--

³ Réf. du produit GRS 003-00, AL.CHI.MI.A. Srl.

	1. Avant utilisation, décongeler la solution dans un réfrigérateur (2–8°C) ou à température ambiante. Après décongélation, agiter la solution. 2. Effectuer toutes les opérations suivantes en conditions d'asepsie. 3. S'assurer que la solution soit à une température évitant un choc thermique pour la cornée. 4. Ouvrir le flacon et flamber le col. Agir de façon à garantir que la stérilité de la solution soit préservée. 5. Extraire la cornée du flacon de TISSUE-C et la laver soigneusement avec une solution saline tamponnée. 6. Étendre doucement la cornée, avec l'endothélium tourné vers le haut, sur le fond du flacon de CARRY-C. 7. Flamber le col du flacon, le fermer avec son bouchon et conserver à température ambiante jusqu'au transport.	1. Avant utilisation, décongeler la solution au réfrigérateur (2–8 °C) pendant une nuit, ou à température ambiante (20-25 °C) pendant 4 heures au maximum jusqu'à décongélation complète, ou au bain-marie à 37±2 °C pendant 30 minutes au maximum. Après décongélation, agiter la solution. Un flacon non ouvert peut être conservé à 2-8 °C pendant 24 heures après décongélation. 2. Effectuer toutes les opérations suivantes en conditions d'asepsie. 3. S'assurer que la solution soit à une température évitant un choc thermique pour la cornée. 4. Désinfecter le flacon avant de l'ouvrir. Agir de façon à garantir que la stérilité de la solution soit préservée. 5. Extraire la cornée du flacon de TISSUE-C et la rincer soigneusement avec une solution saline tamponnée. 6. Étendre délicatement la cornée, avec l'endothélium tourné vers le haut, sur le fond du flacon de CARRY-C. 7. Refermer le flacon et conserver à température ambiante jusqu'au transport.
	C. Transport dans le CARRY-C de la cornée apte à la greffe 1. Effectuer toutes les opérations suivantes en conditions d'asepsie. 2. Retirez le bouchon du flacon et le jeter. 3. Couper l'anneau resté sur le goulot du flacon après le retrait du bouchon et le jeter. 4. Prendre un autre bouchon, fourni dans un sac stérile distinct, et le placer sur le flacon en appliquant une pression jusqu'à ce que vous entendiez un «CLIC», ce qui indique que le bouchon a pris racine sur le filet. 5. Visser jusqu'à la fin de la course du filet et que le bouchon ne tourne plus. 6. Transporter la cornée à température ambiante. 7. AVANT LA GREFFE, LAVER SOIGNEUSEMENT LA CORNÉE DEUX FOIS AVEC UNE SOLUTION SALINE TAMPONNÉE, EN UTILISANT UN VOLUME DE 30 ML POUR CHAQUE	C. Transport dans le CARRY-C de la cornée apte à la greffe 1. Effectuer toutes les opérations suivantes en conditions d'asepsie. 2. Retirer le bouchon du flacon et le jeter. 3. Couper l'anneau resté sur le goulot du flacon après le retrait du bouchon et le jeter. 4. Prendre un autre bouchon, fourni dans une poche stérile distincte, et le placer sur le flacon en appuyant jusqu'au « CLIC » indiquant que le bouchon s'est inséré sur le filetage. 5. Visser jusqu'à ce que la butée soit atteinte et que le bouchon ne tourne plus. 6. Transporter la cornée à température ambiante. 7. AVANT LA GREFFE, RINCER SOIGNEUSEMENT LA CORNÉE DEUX FOIS AVEC LA SOLUTION SALINE TAMPONNÉE PSS-L, EN UTILISANT UN VOLUME DE 30 ML POUR CHAQUE

	LAVAGE, AFIN D'ENLEVER TOUT RÉSIDU DE SOLUTION CARRY-C.	RINÇAGE, AFIN D'ÉLIMINER TOUT RÉSIDU DE SOLUTION CARRY-C.
AVERTISSEMENTS ET PRÉCAUTIONS	- Opérer selon les bonnes pratiques médicales. - Avant utilisation, conserver selon les indications figurant sur l'étiquette. - Juste après la décongélation, des petites quantités de cryoprécipités peuvent apparaître dans la solution, en raison de la présence de sérum, ce qui n'affecte pas la performance du produit – Chauffer et agiter la solution avant utilisation pour rétablir l'homogénéité. - Conserver la cornée à 31°C dans le TISSUE-C pour un maximum de 30 jours et à température ambiante dans le CARRY-C pour un maximum de 5 jours. - Ne pas mélanger avec d'autres substances. - A usage unique – Ne pas restériliser. L'utilisation de produits à usage unique utilisés précédemment peut causer une contamination croisée. La restérilisation du produit entraîne la modification des caractéristiques physico-chimiques et des performances.	- Opérer selon les bonnes pratiques médicales. - Avant utilisation, conserver selon les indications figurant sur les étiquettes et modes d'emploi. - Si un bain-marie est utilisé pour la décongélation : - ne pas immerger complètement et ne pas retourner le flacon non ouvert de TISSUE-C et/ou CARRY-C, afin de minimiser le risque de contamination croisée potentielle par le bain-marie ; - ne pas dépasser les limites de température (37±2 °C) et de durée (jusqu'à 30 minutes) spécifiées, afin de maintenir les caractéristiques physico-chimiques des produits ; - désinfecter l'extérieur du flacon de TISSUE-C et de CARRY-C avant de l'ouvrir, afin de maintenir des conditions d'asepsie. - Les conditions de décongélation spécifiées s'appliquent au flacon de TISSUE-C et/ou de CARRY-C intact et congelé, conservé à des températures comprises entre -25 °C et -15 °C. - Ne pas recongeler le flacon de TISSUE-C et de CARRY-C après décongélation. - Juste après la décongélation, des petites quantités de cryoprécipités peuvent apparaître dans la solution, en raison de la présence de sérum, ce qui n'affecte pas les performances du produit – Chauffer et agiter la solution avant utilisation pour rétablir l'homogénéité. - Conserver la cornée à 31±2 °C dans TISSUE-C pendant un maximum de 30 jours et à température ambiante dans CARRY-C pendant un maximum de 5 jours. - Ne pas mélanger avec d'autres substances. - À usage unique – Ne pas restériliser. L'utilisation de produits à usage unique ayant déjà été utilisés peut causer une contamination croisée. La restérilisation du produit entraîne la modification de ses caractéristiques physico-chimiques et de ses performances.

	• L'intégrité des dispositifs est garantie si leur emballage est intact – Ne pas utiliser si le flacon est ouvert ou endommagé. • La date de péremption est indiquée sur l'étiquette des produits et sur les emballages – Ne pas utiliser après la date de péremption. • Les solutions périmées doivent être éliminées comme déchet hospitalier selon les règlements en vigueur – Ne pas jeter dans la nature. • Effectuer toutes les opérations en condition d'asepsie. • Ne pas utiliser TISSUE-C et CARRY-C si la solution est jaune, violette ou trouble. • Pendant l'usage, une variation de couleur de la solution vers le violet peut apparaître si le flacon n'a pas été bien fermé, s'il a été laissé ouvert longtemps ou s'il a été ouvert plusieurs fois; une variation de couleur vers le jaune peut apparaître à la suite de la contamination du milieu par le tissu. Le détachement de cellules du tissu peut rendre la solution trouble. • Les dispositifs doivent être utilisés exclusivement par un personnel qualifié des Banques des Yeux ou par des chirurgiens des Banques des Yeux et par les centres où l'on effectue les explantations cornéennes et/ou les interventions de kératoplastie. Les déchets éventuels doivent être éliminés comme déchet hospitalier. En cas de rupture accidentelle ou d'écoulement avant l'utilisation, il faut délimiter la surface, éponger avec un matériel absorbant et écarter conformément aux procédures en vigueur. En cas d'écoulement pendant ou après l'utilisation, il faut délimiter la surface, rincer abondamment les parties contaminées avec de l'eau et du désinfectant et effectuer un traitement sanitaire de la zone de travail.	• L'intégrité des dispositifs est garantie si leur emballage est intact – Ne pas utiliser si le flacon est ouvert ou endommagé. • La date de péremption est indiquée sur l'étiquette des produits et sur l'emballage – Ne pas utiliser après la date de péremption. • Les solutions périmées doivent être éliminées comme déchets hospitaliers selon les règlements en vigueur – Ne pas jeter dans la nature. • Effectuer toutes les opérations en conditions d'asepsie. • Ne pas utiliser TISSUE-C et CARRY-C si la solution est jaune, violette ou trouble. • Pendant l'utilisation, un changement de couleur de la solution, devenant violette, est possible si le flacon n'a pas été bien fermé, s'il a été laissé ouvert longtemps ou s'il a été ouvert plusieurs fois ; une coloration en jaune de la solution est possible à la suite de la contamination du tissu. Le détachement de cellules du tissu peut rendre la solution trouble. • Les dispositifs doivent être utilisés exclusivement par un personnel qualifié des Banques des Yeux et/ou par des chirurgiens des Banques des Yeux et par les centres où l'on effectue les explantations cornéennes et/ou les interventions de kératoplastie. L'utilisateur doit suivre les protocoles et les contrôles établis par les Banques des Yeux et les lignes directrices nationales/internationales relatives aux contrôles qualitatifs et microbiologiques des cornées avant la transplantation. • Pour de plus amples informations, consulter les lignes directrices des Banques des Yeux européennes. • S'assurer que le volume de TISSUE-C pendant la conservation de la cornée est supérieur ou égal à 80 % du volume initial (c'est-à-dire 100 ml). Si le volume résiduel de TISSUE-C est inférieur à 80 ml (par exemple, en raison du prélèvement d'échantillons pour l'analyse microbiologique), il est recommandé de transférer la cornée dans un nouveau milieu TISSUE-C.
--	---	---

	• TISSUE-C et CARRY-C contiennent un mélange de pénicilline G 100 UI/ml, streptomycine 0,1 mg/ml et amphotéricine B 0,25 mg/ml. Selon la fiche technique matériel de sûreté, le contact avec le mélange peut causer irritation oculaire, cutanée et respiratoire. En outre, il y a des évidences limitées, basées sur des études faites sur les animaux, que l'ingestion du mélange peut causer des défauts de naissance. En absence d'autres études, le mélange devrait être considéré comme potentiellement tératogène chez l'homme. On	• Les résidus éventuels doivent être éliminés comme déchets hospitaliers. En cas de rupture accidentelle ou d'écoulement avant l'utilisation, confiner le produit déversé, éponger avec un matériau absorbant et éliminer conformément aux procédures en vigueur. En cas d'écoulement pendant ou après l'utilisation, confiner le produit déversé, rincer immédiatement et abondamment les zones contaminées avec de l'eau et un désinfectant et désinfecter la surface de travail. • Pour un stockage et une conservation appropriée de la cornée, il est recommandé d'utiliser le dispositif CornealFloat, fourni avec le produit TISSUE-C. • Rincer la cornée avec une solution saline tamponnée (par exemple, PSS-L). Répéter l'opération si nécessaire. • En cas de visualisation réduite des cellules endothéliales lors de l'analyse microscopique, appliquer une solution hypotonique pour améliorer la visualisation des cellules endothéliales. • Si du bleu de tryptan est utilisé pour évaluer la densité et la mortalité des cellules endothéliales, il est recommandé de ne pas dépasser la concentration de 0,25 % et un temps d'application maximal de 1 minute par analyse. • Si une déturgescence est nécessaire pour restaurer l'épaisseur physiologique de la cornée avant la transplantation (par exemple, pour une kératoplastie pénétrante), transférer la cornée dans le milieu CARRY-C. • TISSUE-C et CARRY-C contiennent un mélange de pénicilline G 100 UI/ml, streptomycine 0,1 mg/ml et amphotéricine B 0,25 mg/ml. Selon la fiche de données de sécurité, le contact avec le mélange peut causer une irritation oculaire, cutanée et respiratoire. En outre, il existe des données limitées, basées sur des études menées dans l'espèce humaine, indiquant que la streptomycine peut provoquer des malformations congénitales en cas d'ingestion. En absence d'autres études, le mélange doit être considéré comme
--	---	---

	recommande de les manipuler avec les précautions usuelles (ne pas ingérer, ne pas inhaler), de porter des vêtements de protection et de protéger les yeux et le visage de façon appropriée. • AVANT L'EMPLOI CLINIQUE DU TISSU, RINCER LA CORNÉE DEUX FOIS AVEC 30 ML DE SOLUTION SALINE TAMPONNÉE À CHAQUE LAVAGE. • TISSUE-C et CARRY-C contiennent 2% de sérum bovin. Les contrôles de l'origine des animaux et les tests sur le composant garantissent l'absence d'endotoxines, mycoplasmes, virus et agents cytopathogènes. On recommande de les manipuler avec les précautions usuelles (ne pas ingérer, ne pas inhaler), de porter des vêtements de protection et de protéger les yeux et le visage de façon appropriée. • Les dispositifs utilisés présentent un potentiel risque biologique. Prendre les précautions nécessaires pour l'autoprotection et éliminer conformément aux règlements nationaux de sécurité sur le lieu de travail et les principes de l'assurance qualité. • Éliminer les matériaux d'emballage vides conformément aux règlements en vigueur.	potentiellement tératogène chez l'homme. Il est recommandé de le manipuler avec les précautions usuelles (ne pas ingérer, ne pas inhaler), de porter des vêtements de protection et de protéger les yeux et le visage de façon appropriée. • AVANT L'UTILISATION CLINIQUE POSSIBLE DU TISSU, RINCER LA CORNÉE DEUX FOIS AVEC 30 ML DE SOLUTION SALINE TAMPONNÉE PSS-L POUR CHAQUE RINÇAGE. • TISSUE-C et CARRY-C contiennent 2 % de sérum bovin. Les contrôles de l'origine des animaux et les tests sur le composant garantissent l'absence d'endotoxines, de mycoplasmes, de virus et d'agents cytopathogènes. Il est recommandé de manipuler les solutions avec les précautions usuelles (ne pas ingérer, ne pas inhaler), de porter des vêtements de protection et de protéger les yeux et le visage de façon appropriée. • Les dispositifs utilisés présentent un potentiel risque biologique. Prendre les précautions nécessaires pour l'autoprotection et éliminer conformément aux règlements nationaux de sécurité sur le lieu de travail et les principes de l'assurance qualité. • Éliminer les emballages vides conformément aux règlements en vigueur.
CONTRE-INDICATIONS	Il n'y a pas de contre-indications si l'on suit les recommandations de sécurité et les bonnes pratiques médicales.	Il n'y a pas de contre-indications connues si l'on suit les règlements en matière de sécurité professionnelle et les bonnes pratiques médicales.
EFFETS SECONDAIRES	Inconnus.	Aucun effet secondaire connu.
STÉRILISATION	TISSUE-C and CARRY-C are manufactured aseptically.	TISSUE-C et CARRY-C sont fabriqués en conditions d'asepsie.
CONSERVATION	TISSUE-C et CARRY-C , conservés à une température entre -25°C et -15°C dans leur récipient scellé, sont stables jusqu'à la date de péremption mentionnée sur l'étiquette de la confection. Les études de stabilité ont démontré que des cycles alternés de congélation et de décongélation ne changent pas les caractéristiques physico-chimiques des milieux.	TISSUE-C and CARRY-C , conservés à une température comprise entre -25 °C et -15 °C dans leur récipient scellé, sont stables jusqu'à la date de péremption mentionnée sur l'étiquette.
N/A	Pour vos réclamations concernant ce produit, transmettez le numéro de	En cas d'incident grave lié à ce produit, signaler l'incident au fabricant

	lot figurant sur le conditionnement à l'adresse ci-dessous. Pour commentaires et suggestions, connectez-vous sur notre site www.alchimiasrl.com .	(vigilance@alchimiasrl.com) et à l'autorité compétente de l'État membre dans lequel l'incident grave s'est produit, en mentionnant le numéro de lot indiqué sur l'étiquette. Pour toute information complémentaire, consulter le site www.alchimiasrl.com .
--	--	--

Cher Client,

Veuillez remplir ce formulaire en lettres majuscules conformément à l'avis qui vous a été transmis, et le retourner à l'adresse suivante : vigilance@alchimiasrl.com. Merci.

Annexe 2 – Formulaire de réponse client

**Objet : Révision de la notice d'instructions d'utilisation de TISSUE-C
(réf. MCM-246 Rev. 11)**

Coordonnées du client	
Nom de l'organisme	
Adresse	
Code postal et ville	
Pays	
Numéro de téléphone	
Adresse e-mail	

Action(s) entreprise(s) par le client	
☐	Par la présente, je confirme la réception de cette lettre et atteste en avoir lu et compris le contenu.
☐	Cet avis a été porté à la connaissance de tous les utilisateurs du dispositif médical TISSUE-C et de toute autre personne concernée au sein de notre organisation.

Date

Nom (en lettres majuscules)

Signature

Cachet

Ponte San Nicolò, 24 Jun 2025

Field Safety Notice

Revision of the Instructions for Use of TISSUE-C (ref. MCM-246 Rev. 11)

Manufacturer: AL.CHI.MI.A. S.r.l.

Product name: TISSUE-C

Product reference: TIS 001-00

FSN Reference No: FSN000453

Dear Customer,

AL.CHI.MI.A. S.r.l. is writing to inform you of a revision to the IFU⁴ (ref. MCM-246) for the TISSUE-C medical device (product ref. TIS 001-00), a medium intended for corneal storage at 31±2°C for up to 30 days.

This revision is part of a corrective action undertaken by AL.CHI.MI.A. S.r.l. following reports received from the field in France, as previously communicated in the Field Safety Notice ref. FSN_07_2024_TIS 001-00, dated 24/07/2024.

The purpose of this notice is to inform users of the updated IFU and to emphasize the importance of following the revised instructions to ensure the safe and effective use of the TISSUE-C medical device.

The same IFU (ref. MCM-246) for TISSUE-C (product ref. TIS 001-00) is shared with CARRY-C⁵ medical device (product ref. CAR 001-00), which is intended for sequential use following TISSUE-C. For this reason, this notice also applies to the CARRY-C medical device.

Action being taken by AL.CHI.MI.A. S.r.l.

To support the correct use of the TISSUE-C medical device, **AL.CHI.MI.A. S.r.l. has implemented a revision of the product's IFU.** The revised IFU are intended to provide clear instructions on how to handle the AL.CHI.MI.A products to ensure best practices in storage of human donor corneas.

There are no changes to the design or composition of the device, which continues to meet all applicable safety and performance requirements.

A summary of the key updates included in the revised IFU is provided in **Annex 1**.

⁴ Instructions for Use

⁵ Medium for corneal deswelling and transport at room temperature for up to 5 days

Timeline for updated IFU

The revised IFU will be implemented starting with lot number P25050023 of TISSUE-C (product ref. TIS 001-00) and lot number P25030020 O.N.⁶ 250258 of CARRY-C (product ref. CAR 001-00).

Advice on action to be taken by the user

- Carefully read and understand the revised IFU for the new instructions provided.
- Ensure that all personnel involved in the handling, storage, and use of the TISSUE-C (product ref. TIS 001-00) medical device are informed of the IFU updates and trained accordingly.
- Follow the updated instructions strictly to guarantee proper use.
- Complete the attached **Customer response form (Annex 2)** and return it to AL.CHI.MI.A. S.r.l. (vigilance@alchimiasrl.com) within ten (10) days after receipt to confirm acknowledgment and understanding of this communication.

For additional information regarding this communication, please contact:
vigilance@alchimiasrl.com.

Thank you for your attention.

The National Competent Authority, ANSM, is informed of this safety action.

Yours Sincerely,

Patrick Quero

AL.CHI.MI.A. S.r.l.

Person Responsible for Regulatory Compliance Delegate

List of attachments

- **Annex 1:** Comparison between the current (ref. MCM-246 Rev. 10) and updated (ref. MCM-246 Rev. 11) IFU
- **Annex 2:** Customer response form

⁶ Order Number (of production)

Annex 1 - Comparison between the current (ref. MCM-246 Rev. 10) and updated (ref. MCM-246 Rev. 11) IFU

Changes are highlighted in red text.

IFU section	Current IFU (ref. MCM-246 Rev. 10)	Updated IFU (ref. MCM-246 Rev. 11)
INDICATIONS FOR USE	TISSUE-C, medium for corneal storage at 31°C for up to 30 days. CARRY-C, medium for corneal deswelling and transport at room temperature for up to 5 days. Medical devices are intended for use by Eye Banks and centres performing corneal excision and/or keratoplasty. Any other use must be considered improper. MEDICAL DEVICES DO NOT WARRANT THE SUITABILITY OF CORNEA FOR TRANSPLANTATION.	TISSUE-C, medium for corneal storage at 31±2°C for up to 30 days. CARRY-C, medium for corneal deswelling and transport at room temperature for up to 5 days. Medical devices are intended for use by Eye Banks and centres performing corneal excision and/or keratoplasty. Any other use must be considered improper. MEDICAL DEVICES DO NOT WARRANT THE SUITABILITY OF CORNEA FOR TRANSPLANTATION.
PACKAGING AND COMPOSITION	TISSUE-C, balanced salt solution Eagle's MEM, 2% bovine serum, sodium bicarbonate, 100 IU/ml penicillin G, 0,1 mg/ ml streptomycin, 0,25 µg/ml amphotericin B, and sodium pyruvate, pH 7,4. CARRY-C, balanced salt solution Eagle's MEM, dextran, 2% bovine serum, sodium bicarbonate, 100 IU/ml penicillin G, 0,1 mg/ml streptomycin, 0,25 µg/ml amphotericin B, and sodium pyruvate, pH 7,4. The CARRY-C package includes 12 singularly packaged sterile closures for the transport of corneas suitable for transplantation.	TISSUE-C, balanced saline solution of Eagle's MEM, 2% bovine serum, sodium bicarbonate, 100 IU/ml penicillin G, 0.1 mg/ml streptomycin, 0.25 µg/ml amphotericin B, and sodium pyruvate, pH 7,4. CARRY-C, balanced saline solution of Eagle's MEM, 6% dextran, 2% bovine serum, sodium bicarbonate, 100 IU/ml penicillin G, 0.1 mg/ml streptomycin, 0.25 µg/ml amphotericin B, and sodium pyruvate, pH 7.4. The CARRY-C package includes 12 singularly packaged sterile closures for the transport of corneas suitable for transplantation. TISSUE-C and CARRY-C devices are supplied sterile.
DIRECTIONS FOR USE	A. Corneal storage in TISSUE-C - Before use, thaw the solution in the refrigerator (2–8°C) or at room temperature. After thawing, stir the solution. - Carry out all the subsequent steps under aseptic conditions. - Make sure that the solution is at a temperature avoiding thermal shock to the cornea.	A. Corneal storage in TISSUE-C - Before use, thaw the solution in the refrigerator (2–8°C) overnight, or at room temperature (20-25°C) for up to 4 hours until complete thawing, or in a water bath at 37±2°C for up to 30 minutes. After thawing, stir the solution. An unopened bottle can be stored at 2-8°C for up to 24 hours after thawing. - Carry out all the subsequent steps under aseptic conditions. - Make sure that the solution is at a temperature avoiding thermal shock to the cornea.

	4. Open the bottle and flame the neck. Act so as to warrant the preservation of the solution sterility. 5. Rinse thoroughly the cornea with buffered saline solution and suspend it in TISSUE-C using CornealFloat. Alternatively lay it down, with the endothelium upward, on the bottom of the TISSUE-C bottle. 6. Flame the neck of the bottle and recap it. 7. At the end of the procedure, put the bottle containing the cornea in an incubator at 31°C for a maximum of 30 days.	4. Sanitize the bottle before opening it. Act so as to warrant the preservation of the solution sterility. 5. Rinse thoroughly the cornea with buffered saline solution. 6. Suspend the cornea in TISSUE-C, preferably using CornealFloat. 7. Recap the bottle. 8. At the end of the procedure, put the bottle containing the cornea in an incubator at 31±2°C for a maximum of 30 days. Note: If deswelling is necessary, place and transport the cornea in the CARRY-C medium before transplantation, following steps B and C. This will allow to restore the physiological thickness of the cornea. If cornea deswelling is not necessary, BEFORE TRANSPLANTATION, RINSE THE CORNEA THOROUGHLY WITH BUFFERED SALINE SOLUTION PSS-L⁷ FOR TWO TIMES, USING A VOLUME OF 30 ML FOR EACH RINSING, TO REMOVE ANY RESIDUES OF THE TISSUE-C SOLUTION.
	B. Corneal deswelling and transport in CARRY-C 8. Before use, thaw the solution in the refrigerator (2–8°C) or at room temperature. After thawing, stir the solution. 9. Carry out all the subsequent steps under aseptic conditions.	B. Corneal deswelling in CARRY-C 8. Before use, thaw the solution in the refrigerator (2–8°C) overnight, or at room temperature (20-25°C) for up to 4 hours until complete thawing, or in a water bath at 37±2°C for up to 30 minutes. After thawing, stir the solution. An unopened bottle can be stored at 2–8°C for up to 24 hours after thawing. 9. Carry out all the subsequent steps under aseptic conditions.

⁷ Product ref. GRS 003-00, AL.CHI.MI.A. Srl.

	10. Make sure that the solution is at a temperature avoiding thermal shock to the cornea. 11. Open the bottle and flame the neck. Act so as to warrant the preservation of the solution sterility. 12. Remove the cornea from the bottle of TISSUE-C and rinse it thoroughly with buffered saline solution. 13. Lay down the cornea gently, with the endothelium upward, on the bottom of the CARRY-C bottle. 14. Flame the neck of the bottle, recap it and store at room temperature until transport C. Transport in CARRY-C of corneas suitable for transplantation 1. Carry out all the subsequent steps under aseptic conditions. 2. Remove the cap from the bottle and discard it. 3. Cut the ring adhering to the bottle neck after cap removal and discard it. 4. Take another cap, supplied in a separate sterile pouch, and place it on the bottle by applying a pressure until you hear a «CLICK», which indicates that the cap holds the thread. 5. Screw up until reaching the endstop and the cap is no longer rotating. 6. Transport the cornea at room temperature. 7. BEFORE TRANSPLANTATION, RINSE THE CORNEA THOROUGHLY WITH BUFFERED SALINE SOLUTION FOR TWO TIMES, USING A VOLUME OF 30 ML FOR EACH RINSING, TO REMOVE ANY RESIDUES OF THE CARRY-C SOLUTION.	10. Make sure that the solution is at a temperature avoiding thermal shock to the cornea. 11. Sanitize the bottle before opening it. Act so as to warrant the preservation of the solution sterility. 12. Remove the cornea from the bottle of TISSUE-C and rinse it thoroughly with buffered saline solution. 13. Lay down the cornea gently, with the endothelium upward, on the bottom of the CARRY-C bottle. 14. Recap the bottle and store at room temperature until transport. C. Transport in CARRY-C of corneas suitable for transplantation 8. Carry out all the subsequent steps under aseptic conditions. 9. Remove the cap from the bottle and discard it. 10. Cut the ring adhering to the bottle neck after cap removal and discard it. 11. Take another cap, supplied in a separate sterile pouch, and place it on the bottle by applying a pressure until you hear a «CLICK», which indicates that the cap holds the thread. 12. Screw up until reaching the endstop and the cap is no longer rotating. 13. Transport the cornea at room temperature. 14. BEFORE TRANSPLANTATION, RINSE THE CORNEA THOROUGHLY WITH BUFFERED SALINE SOLUTION PSS-L FOR TWO TIMES, USING A VOLUME OF 30 ML FOR EACH RINSING, TO REMOVE ANY RESIDUES OF THE CARRY-C SOLUTION.
WARNINGS AND PRECAUTIONS	• Follow good medical practice. • Before use, store as indicated on labels.	• Follow good medical practice. • Before use, store as indicated on labels and instructions for use. • If a water bath is used for thawing:

	• Soon after thawing, small amounts of cryoprecipitates may appear in the solution, due to presence of serum, which will not affect the product performance – Warm and stir the solution before use to restore homogeneity. • Store the cornea at 31°C in TISSUE-C for a maximum of 30 days and at room temperature in CARRY-C for a maximum of 5 days. • Do not admix with other substances. • Single use only – Do not re-sterilize. Use of single use products that have been already used may cause cross-contamination. Re-sterilization of the product causes a change in its physicochemical and performance characteristics. • The integrity of the medical devices is guaranteed only if the package is intact – Do not use if the bottle is open or damaged. • The expiry date is printed on the product label and package – Do not use after the expiry date. • Expired solutions must be disposed of as sanitary waste according to regulations in force – Do not litter the environment. • Carry out all steps under aseptic conditions. • Do not use TISSUE-C and CARRY-C if solution is yellow, violet or cloudy.	○ do not to fully submerge or do not invert the unopened TISSUE-C and/or CARRY-C bottle, in order to minimize the risk of potential cross-contamination from the water bath; ○ do not to exceed the specified temperature (37±2°C) and time (up to 30 minutes) limits, in order to maintain the physico-chemical characteristics of the products; ○ sanitize the outside of the TISSUE-C and/or CARRY-C bottle before opening, to maintain aseptic conditions. • The specified thawing conditions apply to the intact and frozen TISSUE-C and/or CARRY-C bottle, stored at temperatures in the range of -25°C and -15°C. • Do not refreeze the TISSUE-C and CARRY-C bottle after thawing. • Soon after thawing, small amounts of cryoprecipitates may appear in the solution, due to presence of serum, which will not affect the product performance – Warm and stir the solution before use to restore homogeneity. • Store the cornea at 31±2°C in TISSUE-C for a maximum of 30 days and at room temperature in CARRY-C for a maximum of 5 days. • Do not admix with other substances. • Single use only – Do not re-sterilize. Use of single use products that have been already used may cause cross-contamination. Re-sterilization of the product causes a change in its physicochemical and performance characteristics. • The integrity of the medical devices is guaranteed only if the package is intact – Do not use if the bottle is open or damaged. • The expiry date is printed on the product label and package – Do not use after the expiry date. • Expired solutions must be disposed of as sanitary waste according to regulations in force – Do not litter the environment. • Carry out all steps under aseptic conditions. • Do not use TISSUE-C and CARRY-C if solution is yellow, violet or cloudy.
--	--	---

- During use, change of colour of the solution to violet can occur if the bottle is closed improperly, left open or open repeatedly; change of colour to yellow can occur as a result of tissue contamination. Corneal epithelial cell detachment can cause opalescence of the solution.
- The medical devices must only be used by qualified Eye Bank personnel and/or surgeons in Eye Banks and Centres performing corneal excision and/or keratoplasty. Any residues must be disposed of as sanitary waste. In case of accidental breakage or spillage before use, confine the spill, absorb it in absorbing material and dispose of in compliance with procedures in force. In case of spillage during or after use, confine the spill, immediately wash the contaminated areas with copious amounts of water and disinfectant, and sanitize the work area.

- During use, change of colour of the solution to violet can occur if the bottle is closed improperly, left open or open repeatedly; change of colour to yellow can occur as a result of tissue contamination. Corneal epithelial cell detachment can cause opalescence of the solution.
 - The medical devices must only be used by qualified Eye Bank personnel and/or surgeons in Eye Banks and Centres performing corneal excision and/or keratoplasty. **The user shall follow protocols and controls established by the Eye Banks and the national/international guidelines relating to the qualitative and microbiological controls of corneas before transplantation. For further information, please consult European Eye Banks guidelines.**
 - **Make sure that the volume of TISSUE-C during storage of the cornea is greater than or equal to 80% of the initial volume (i.e., 100 ml). If the residual volume of TISSUE-C is less than 80 ml (e.g., due to collection of samples for microbiological analysis), it is recommended to transfer the cornea into a new TISSUE-C medium.**
 - Any residues must be disposed of as sanitary waste. In case of accidental breakage or spillage before use, confine the spill, absorb it in absorbing material and dispose of in compliance with procedures in force. In case of spillage during or after use, confine the spill, immediately wash the contaminated areas with copious amounts of water and disinfectant, and sanitize the work area.
 - **For the proper storage and preservation of the cornea, the use of the CornealFloat device, included with the TISSUE-C product, is recommended.**
 - **Rinse the cornea with buffered saline solution (e.g., PSS-L). Repeat if necessary.**
- In the event of reduced visualisation of endothelial cells during microscopic analysis, apply a hypotonic solution to improve**

	• TISSUE-C and CARRY-C contain a mixture of 100 IU/ml penicillin G, 0,1 mg/ml streptomycin, and 0,25 mg/ml amphotericin B. According to the material safety data sheet, contact with the mixture can cause ocular, skin, and respiratory irritation. In addition, there is limited evidence, based upon animal studies, that the mixture may cause birth defects following ingestion. In the absence of further studies, the mixture shall be considered as a possible teratogen in humans. It is recommended to handle it with normal precautions (do not swallow, do not inhale) and to wear protecting clothing and an appropriate eye/face protection. • BEFORE POSSIBLE CLINICAL USE OF TISSUE, RINSE THE CORNEA TWICE WITH 30 ML OF BUFFERED SALINE SOLUTION FOR EACH RINSING. • TISSUE-C and CARRY-C contain 2% bovine serum. Controls on the origin of animals and tests on component warrant the absence of endotoxins, mycoplasma, viruses, and cytopathogenic agents. It is recommended to handle the solutions with normal precautions (do not swallow, do not inhale) and to wear protecting clothing and an appropriate eye/face protection. • Used medical devices are potentially bio-hazardous. Take the necessary steps for self-protection and dispose of in compliance with national regulations on workplace safety and quality assurance principles. • Dispose of empty packages in compliance with regulations in force.	visualisation of endothelial cells. In the case Trypan Blue is used for the assessment of endothelial cell density and endothelial cell mortality, it is recommended not to exceed the concentration of 0.25% and a maximum application time of 1 minute per analysis. • If deswelling is necessary to restore the physiological thickness of the cornea before transplantation (e.g., for penetrating keratoplasty), make sure to transfer it in the CARRY-C medium. • TISSUE-C and CARRY-C contain a mixture of 100 IU/ml penicillin G, 0.1 mg/ml streptomycin, and 0.25 µg/ml amphotericin B. According to the material safety data sheet, contact with the mixture can cause ocular, skin, and respiratory irritation. In addition, there is limited evidence, based on studies on humans, that streptomycin can cause birth defects if ingested. In the absence of further studies, the mixture shall be considered as a possible teratogen in humans. It is recommended to handle it with normal precautions (do not swallow, do not inhale) and to wear protecting clothing and an appropriate eye/face protection. • BEFORE POSSIBLE CLINICAL USE OF TISSUE, RINSE THE CORNEA TWICE WITH 30 ML OF BUFFERED SALINE SOLUTION PSS-L FOR EACH RINSING. • TISSUE-C and CARRY-C contain 2% bovine serum. Controls on the origin of animals and tests on component warrant the absence of endotoxins, mycoplasma, viruses, and cytopathogenic agents. It is recommended to handle the solutions with normal precautions (do not swallow, do not inhale) and to wear protecting clothing and an appropriate eye/face protection. • Used medical devices are potentially bio-hazardous. Take the necessary steps for self-protection and dispose of in compliance with national regulations on workplace safety and quality assurance principles. • Dispose of empty packages in compliance with regulations in force.
--	--	--

CONTRA-INDICATIONS	There are no known contra-indications when following occupational safety regulations and good medical practice.	There are no known contra-indications when following occupational safety regulations and good medical practice.
SIDE EFFECTS	None known.	None known.
STERILIZATION	TISSUE-C and CARRY-C are manufactured aseptically.	TISSUE-C and CARRY-C are manufactured aseptically.
STORAGE	TISSUE-C and CARRY-C , stored at temperatures in the range of -25°C and -15°C in their sealed package, are stable up to the expiry date shown on the package label. Stability studies showed that alternate cycles of freezing and thawing do not alter the physicochemical characteristics of the media.	TISSUE-C and CARRY-C , stored at temperatures in the range of -25°C and -15°C in their sealed package, are stable up to the expiry date shown on the package label.
N/A	For any report on this product, quote the lot number on package. For any comments or suggestions, go to www.alchimiasrl.com .	In case of any serious incident occurred in relation to this product, report the incident to the Manufacturer (vigilance@alchimiasrl.com) and to the competent authority of the Member State which the serious incident occurred in, quoting the lot number indicated on the label. For any further information, go to www.alchimiasrl.com .

Dear *Customer*,

please fill this report form in full block capitals according to the notice forwarded to your attention and return it to vigilance@alchimiasrl.com. Thank you.

Annex 2 - Customer response form

Subject: Revision of the Instructions for Use of TISSUE-C (ref. MCM-246 Rev. 11)

Customer details	
Organization name	
Address	
ZIP code and City	
Country	
Telephone number	
Email	

Customer action(s) undertaken	
☐	I hereby acknowledge receipt of this letter and that I have read and understood its content.
☐	The notice has been brought to the attention of all users of TISSUE-C medical device and anyone else within our organization who needs to be informed.

Date

Name (in block capitals)

Signature

Stamp