

Product Safety Statement: PSS333

Circulation: Helen May, Aleksandra Diyon

Affected Product Family: ALLEVYN Gentle, ALLEVYN Gentle Border Lite, ALLEVYN Ag Gentle, ALLEVYN Ag Gentle Border, ALGISITE M, JELONET

Subject: Review of Cytotoxicity.

The following products have been assessed for cytotoxic potential in accordance with ISO 10993 – 5 using the MEM elution assay and have been found to meet the requirements of the test (results of grade 2 or less):

- ALLEVYN Gentle Border
- ALGISITE M

Results for ALLEVYN Gentle Border are considered applicable to ALLEVYN Gentle Border Lite, which is identical in formulation with the exception of foam thickness, which is thinner than that of standard ALLEVYN Gentle Border. The components of the foam are identical in ALLEVYN Gentle Border Lite and ALLEVYN Gentle Border. Therefore, ALLEVYN Gentle Border Lite has also been found to be non-cytotoxic.

ALLEVYN Gentle 2 has been assessed in accordance with ISO 10993 – 1. The product has a similar formulation to ALLEVYN Gentle Border which features the same top film, foam, wound contact layer and wound contacting adhesive but with an adhesive border which is not present on ALLEVYN Gentle 2. Based on this the comparable formulations the results for ALLEVYN Gentle Border can be transferred to ALLEVYN Gentle 2. Therefore, ALLEVYN Gentle 2 can be considered to be of low cytotoxic potential.

ALLEVYN Gentle 1 has been evaluated in an MEM elution assay in accordance with ISO 10993-5 and was found to be cytotoxic (grade 4). It should be noted that *in-vitro* cytotoxicity assays are very sensitive as indicators of possible biological effects and when considered alongside other data including sensitization (non-sensitizing), irritation (non-irritant), genotoxicity (non-mutagenic) and wound healing (no adverse effects on wound healing reported), ALLEVYN Gentle 1 is considered safe for its intended use.

ALLEVYN Ag Gentle and ALLEVYN Ag Gentle Border have been assessed for cytotoxic potential in accordance with Japanese MHLW Guidelines and have been found to be cytotoxic. This is expected due to the anti-microbial component of the dressing. Neither ALLEVYN Ag Gentle or ALLEVYN Ag Gentle Border were found to be irritant or sensitizing in accordance with Japanese MHLW guidelines, and neither dressing showed adverse effects on wound healing in wound healing studies conducted. It can be concluded that the cytotoxicity demonstrated *in-vitro* is not released *in-vivo*.

JELONET dressing packaging as part of JELONET has been assessed for cytotoxicity in accordance with ISO 10993 – 5 and was found to be non-cytotoxic. The JELONET Gauze for both JELONET and JELONET Tray has been assessed in a non-GLP assay based on ISO 10993 – 5, whereby L929 cells were treated with the gauze and the relative growth rate was observed at 2 and 4 days after incubation. The growth rate observed did not go beyond 105%, and was found to have no potential cytotoxicity, therefore, it can be concluded that JELONET Gauze is non-cytotoxic. Due to the nature of the dressings, the remainder of JELONET and JELONET Tray has been assessed in accordance with ISO 10993 – 1. The paraffin wax supplied (white soft paraffin wax for JELONET and yellow soft paraffin wax for JELONET Tray) are BP and BP/EP grade respectively, and therefore considered suitable for use in medical products. The vegetable parchment used within JELONET is approved for use in medical or indirect food contact applications as detailed in FDA 21 CFR 176.170, 176.180, BFR 36.2 and French Decrees No. 2007-766. As such, JELONET and JELONET Trays are considered safe for their intended uses.

It is important to note that *in-vitro* cytotoxicity tests are very sensitive as an indicator for potential adverse effects in clinical use. It is accepted that such *in-vitro* assays cannot completely mimic the complexity of biological systems or the wound environment, and that the results should be considered alongside other toxicological endpoints. Therefore, *in-vitro* cytotoxicity result may not be (and are often not) released in clinical use. *In-vivo* testing results are considered to over-ride such *in-vitro* test results.

Summary

ALLEVYN Gentle, ALLEVYN Gentle Border Lite, ALLEVYN Ag Gentle, ALLEVYN Ag Gentle Border, ALGISITE M and JELONET are considered safe for their intended uses.

Prepared By:

Laura Quirke, BSc. (Hons.) MChem
Toxicologist



Date:

06 - Nov - 2018

Reviewed By:

Gemma Walton, BSc. (Hons.), ERT (European Registered Toxicologist)
Global Product Safety Manager



Date:

06 - NOV - 2018

Zpráva o bezpečnosti výrobku: PSS333

Distribuce: Helen May, Aleksandra Diyon

Skupina výrobků: ALLEVYN Gentle, ALLEVYN Gentle Border Lite, ALLEVYN Ag Gentle, ALLEVYN Ag Gentle Border, ALGISITE M, JELONET

Předmět: Hodnocení cytotoxicity.

U následujících výrobků byl hodnocen cytotoxický potenciál v souladu s normou ISO 10993-5 pomocí elučního testu MEM a bylo zjištěno, že splňují požadavky testu (výsledný stupeň 2 nebo méně):

- ALLEVYN Gentle Border
- ALGISITE M

Výsledky výrobku ALLEVYN Gentle Border se považují za platné také pro výrobek ALLEVYN Gentle Border Lite, jehož složení je stejné s výjimkou tloušťky pěny, která je tenčí než u standardního výrobku ALLEVYN Gentle Border. Složení pěny výrobků ALLEVYN Gentle Border Lite a ALLEVYN Gentle Border je stejné. Proto byl učiněn závěr, že výrobek ALLEVYN Gentle Border Lite nemá cytotoxické účinky.

Výrobek ALLEVYN Gentle 2 byl hodnocen v souladu s normou ISO 10993-1. Složení tohoto výrobku je podobné složení výrobku ALLEVYN Gentle Border, jelikož obsahuje stejnou horní vrstvu, pěnu, vrstvu, která je ve styku s ránou, a lepidlo, které je ve styku s ránou, avšak zahrnuje přilnavý okraj, který u výrobku ALLEVYN Gentle 2 není přítomen. Vzhledem ke srovnatelnému složení lze výsledky výrobku ALLEVYN Gentle Border aplikovat také na výrobek ALLEVYN Gentle 2. Proto lze přípravek ALLEVYN Gentle 2 považovat za výrobek s nízkým cyklotoxickým potenciálem.

Výrobek ALLEVYN Gentle 1 byl hodnocen v elučním testu MEM v souladu s normou ISO 10993-5 a byla prokázána cytotoxicita (stupeň 4). Je třeba poznamenat, že testy cytotoxicity in vitro jsou jako indikátory možných biologických účinků velmi citlivé a výrobek ALLEVYN Gentle 1 je s ohledem na další údaje včetně senzibilizace (nesenzitizující), podráždění (nedráždivý), genotoxicity (nemutagenní) a hojení ran (nežádoucí účinky na hojení ran nebyly prokázány) považován za bezpečný pro jeho zamýšlené použití.

U výrobků ALLEVYN Ag Gentle a ALLEVYN Ag Gentle Border byl hodnocen cytotoxický potenciál v souladu s japonskými směrnici MHLW, kdy bylo zjištěno, že výrobky jsou cytotoxické. Tento výsledek pravděpodobně zapříčinila antimikrobiální složka krytí. V souladu s japonskými směrnici MHLW nebyly výrobek ALLEVYN Ag Gentle ani výrobek ALLEVYN Ag Gentle Border shledány jako dráždivé nebo senzibilizující a ani jedno krytí nejevilo v testech hojení ran nepříznivé účinky na hojení ran. Lze se domnívat, že se cytotoxicita, která byla prokázána in vitro, neprojeví in vivo.

U balení krytí JELONET, které je součástí výrobku JELONET, byla hodnocena cytotoxicita v souladu s normou ISO 10993-5, přičemž cytotoxicita nebyla prokázána. Výrobek JELONET Gauze ve výrobcích JELONET a JELONET Tray byl hodnocen v non-GLP testu v souladu se směrnicí ISO 10993-5, kdy bylo 1929 buněk ošetřeno gázou a byl pozorován relativní růst druhý a čtvrtý den po inkubaci. Rychlost růstu nepřesáhla 105 % a nebyl prokázán cytotoxický potenciál, proto se lze domnívat, že výrobek JELONET Gauze není cytotoxický. Vzhledem k povaze krytí byly zbývající složky výrobků JELONET a JELONET Tray hodnoceny v souladu s normou ISO 10993-1. Dodávaný parafínový vosk (jemný bílý parafínový vosk ve výrobku JELONET a jemný žlutý parafínový vosk ve výrobku JELONET Tray) se řadí do třídy BP a BP/EP, a je tedy vhodný pro použití ve zdravotnických prostředcích. Rostlinný pergamen, který je obsažen ve výrobku JELONET, je schválen pro použití ve zdravotnictví nebo nepřímém styku s potravinami, jak podrobně uvádí FDA 21 CFR 176.170, 176.180 a BFR 36.2 a francouzské vyhlášky č. 2007-766. Výrobky JELONET a JELONET Trays lze proto považovat za bezpečné pro zamýšlené použití.

Je třeba poznamenat, že testy cytotoxicity in vitro jsou jako indikátory možných nežádoucích účinků při klinickém použití velmi citlivé. Má se za to, že podobné in vitro testy nemohou zcela napodobit složitost biologických systémů nebo prostředí rány a jejich výsledky je třeba hodnotit se zřetelem na další toxikologické vlastnosti. Proto výsledky cytotoxicity in vitro nemusí být (a často nejsou) použity pro klinické účely. Výsledky testování in vivo mají přednost před výsledky testování in vitro.

Shrnutí

Výrobky ALLEVYN Gentle, ALLEVYN Gentle Border Lite, ALLEVYN Ag Gentle, ALLEVYN Ag Gentle Border, ALGISITE M a JELONET lze považovat za bezpečné pro jejich zamýšlené použití.

Zpracovala:

Laura Quirke, BSc. (Hons.) MChem
toxikoložka
nečitelný podpis

Dne:

6. 11. 2018

Kontrolovala:

Gemma Walton, BSc. (Hons.), ERT (Evropský registrovaný toxikolog)
ředitelka globální bezpečnosti výrobků
nečitelný podpis

Dne:

6. 11. 2018