

Meldingen op Midalgan warm® en Midalgan extra warm®
Inleiding

Midalgan warm® en Midalgan extra warm® zijn warmtesmeermiddelen die als product onder het Warenwet besluit vallen. Een warmtesmeermiddel maakt de huid rood en warm. Het wordt gebruikt bij spierpijn, zoals pijn in de onderrug (spit) of de nek (stijve nek). De samenstelling van beide producten verschilt in de hoeveelheid methylnicotinaat en glycolsalicylaat. Midalgan warm® bevat 10 mg methylnicotinaat en 100 mg glycolmonosalicylaat per gram, Midalgan extra warm bevat 15 mg methylnicotinaat en 50 mg glycolsalicylaal per gram. In de bijsluiters van Midalgan warm® en Midalgan extra warm® wordt vermeldt dat de roodheid en warmte gevoel enige minuten na het aanbrengen kan optreden en dat dit effect per persoon verschillend kan zijn. Ook wordt als contra-indicatie een beschadigde huid en of bloedingstoringen en overgevoeligheid voor salicylaten of overige bestanddelen genoemd.[1] Lareb geeft hierbij een overzicht over de ontvangen meldingen bij Midalgan warm® en Midalgan extra warm®.

Meldingen

Lareb heeft tot 3 januari 2016 datum 12 meldingen van deze warmtesmeermiddelen ontvangen, de eerste melding werd ontvangen in mei 2015.

Het betrof 7 meldingen op Midalgan warm® (of niet verder gespecificeerd) en 5 op Midalgan extra warm®

Van de gemelde bijwerkingen betroffen 4 meldingen klachten mogelijk gerelateerd aan een allergische reactie, 4 meldingen een heftige huidreactie en 4 meldingen buikpijn/ abdominale krampen.

Tabel 2: Overzicht meldingen ontvangen over Midalgan warm® en Midalgan extra warm®

Patiënt, ID Geslacht Leeftijd Melder	Preparaat Dag dosering Indicatie (MedDra term)	Co-medicatie	Gemelde bijwerking MedDra term	Latentietijd, Actie preparaat Uitkomst
A 197656 V, 21-30 jaar consument	Midalgan extra warm Spierpijn		benauwdheid	2 Minuten Gestopt Onbekend
B, 200708 M, 31-40 jaar consument	Midalgan extra warm Spierstijfheid	methylfenidaat	buikpijn	1 Minuut Gestopt Hersteld
C, 200935 V, 21-30 jaar consument	Midalgan extra warm Spierstijfheid		buikklasten	1 Minuut Dosering niet veranderd Hersteld
D, 201183 V, 51-60 jaar consument	Midalgan extra warmg Rugpijn		jeuk huidpijn huiduitslag	5 Minuten Gestopt, Hersteld
E, 201770 V, 21-30 jaar consument	Midalgan extra warm Kramp in benen		buikpijn	5 Minuten Gestopt, Hersteld
F, 203130 M, 51-60 jaar consument	Midalgan Spierpijn		jeuk	Dag Gestopt Niet hersteld
G, 206853 V, 21-30 jaar consument	Midalgan warm Spierstijfheid	paracetamol ethinylestradiol/levonorgestrel	allergische huid reactie benauwdheid bijna flauwvallen	4 Minuten Gestopt Hersteld
H, 206858 V, ? consument	Midalgan Nekstijfheid		buikpijn	2 Minuten Gestopt, Hersteld
I, 206863	Midalgan		roodheid	Uur

V, 51-60 jaar consument	Sierpijn		pijn	Gestopt, Niet hersteld
J, 207751 V, 21-30 jaar consument	Midalgan Sierpijn		huidverbranding	10 Minuten n.v.t. Onbekend
K, 211202 V, 31-40 jaar consument	Midalgan Sierpijn		hartkloppingen, kortademigheid, benauwdheid druk op de borst	5 Minuten Gestopt Herstellend
L, 211851 V, 21-30 jaar consument	Midalgan warm Sierstijfheid	cyanocobalamine dexamfetamine	brandend gevoel jeuk misselijk zwellung benauwdheid rillingen	3 Minuten Gestopt Hersteld

Meldingen A, G, K en L betreffen gezien de gemelde klachten een mogelijke allergische reactie. Het is onbekend of er ook een arts is bezocht n.a.v. de klachten.

Melder A beschrijft het optreden van benauwdheid en kortademigheid binnen 2 minuten na het aanbrengen van Midalgan extra warm.

Melder G heeft slecht een hele kleine hoeveelheid crème op haar wijsvinger aangebracht. Binnen 4 minuten zwol haar hand op, ze kreeg rode jeukende vlekken tot op aan haar elleboog, op haar nek en onder haar oog. Ze was benauwd en ze had het gevoel van flauwvallen.

Melder K ontwikkelde na 5 minuten hartkloppingen, kortademigheid, benauwdheid en druk op de borst.

Melder L werd 3 minuten na inmasseren van Midalgan warm misselijk, benauwd en rood, ook in het gezicht, borst en armen waar geen crème zat. Grote vlekken met een donker rode rand waren licht gezwollen. Huid voelde branderig en jeukte als bij zonnebrand. Ze begon te trillen en klappertanden en voelde zich koortsig. Vergelijkbare reactie met misselijkheid, benauwdheid en roodheid ontstond ook bij een eerder gebruik.

Melders D, F, I en J hebben een huidreactie gemeld.

Melder D rapporteert hevige jeuk, pijnlijke huid en huiduitslag 5 minuten na het aanbrengen van Midalgan Extra warm tegen hoge rugklachten tussen haar schouders. Vergelijkbare klachten heeft ze ervaren ook tijdens een eerder gebruik van dit middel.

Melder F ontwikkelde jeuk na enkele dagen.

Melder I kreeg rood, branderig en pijnlijk huid, en ze vergelijkt deze reactie met de verbranding door de zon. Ook de rug van de patiënte J was vuurrood en erg pijnlijk en ook hier wordt de reactie vergeleken met de zonverbrande huid. Een toegevoegde foto ondersteunt deze omschrijving.

Melders B, C, E en H beschrijven het optreden van abdominale klachten kort na het aanbrengen van Midalgan.

Melder B krijgt 1 minuut na aanbrengen van Midalgan extra warm op zijn nek en schouders erge buikpijn. Na verwijderen van het smeersel met water en zeep trok de buikpijn weg.

Melder C krijgt iedere keer dat ze Midalgan extra warm smeert op haar nek binnen 1 minuut heftige maag- en darmklachten die vervolgens na een paar minuten weer verdwijnen.

Melder E rapporteert kramp in de maagstreek die optreedt (alleen) tijdens haar zwangerschap 5 minuten nadat ze Midalgan waar ok op de lichaam smeert.

Melder H krijgt iedere keer kort na het gebruik van Midalgan last van buikkramp. De kramp zakt na 5 minuten weer weg.

Farmacologisch mechanisme

In Midalgan warm® en Midalgan extra warm® zitten twee farmacologisch actieve bestanddelen, namelijk methylnicotinaat en glycolsalicylaat.

Methylnicotinaat werkt vaatverwijdend. De werkzaamheid wordt bepaald door de concentratie vrije nicotinezuur. Nicotinezuur wordt omgezet in arachidonzuur, wat verder wordt gemetaboliseerd naar prostaglandine E2 (PGE2) en prostaglandine D2 (PGD2). Hierdoor ontstaat een vaatverwijding van de huid.[2]

Glycolsalicylaat wordt gehydrolyseerd tot salicylzuur waarna het direct anti-inflammatoir werkt. De penetratie in de huid wordt vergroot door huidhydratatie. [4] De concentratie glycolsalicylaat in de huid is circa 30 maal groter dan de plasmaconcentratie. De maximale concentratie in de huid van glycolsalicylaat wordt bereikt binnen 60 tot 90 minuten na applicatie. De steady-state concentratie wordt na 2 uur bereikt. Bij een verhoogde doorbloeding van de huid wordt salicylaat sneller afgevoerd. Methylsalicylaat en glycolsalicylaat zijn qua kinetiek vergelijkbaar. Een studie van Morra et al. Laat zien dat de absorptie van lokaal toegepast methylsalicylaat drie maal verhoogd werd bij een herhaalde applicatie, fysieke activiteit en warmte. De beschikbaarheid kan ook afhangen van de applicatieplaats. Toedienen op de buik geeft een hogere absorptie, beschikbaarheid en eliminatie ten opzichte van toedienen op de armen of benen. [5]

Discussie en conclusie

Lokale reacties zoals warmte en roodheid zijn gezien het farmacologisch mechanisme te verwachten bij gebruik van Midalgan® (extra) warm en betreffen hier een bedoeld en wenselijk effect. Echter, de melders bij Lareb beschrijven hun ervaring als 'verbranding', pijn en branderig gevoel. Een mogelijke verklaring van dit extreme effect is dat de crème aangebracht was op de plekken waar huid mogelijk zeer gevoelig is, zoals de onderrug, tussen de schouders of op de nek. Zoals uit de meldingen blijkt, proberen patiënten na het ervaren van een "te sterke" roodheid en warmte het middel juist met water af te spoelen. Dit kan de klachten mogelijk zelfs verergeren. Wanneer de Midalgan crème aangebracht wordt op een gehydrateerde huid (na het douchen of baden) of aangebracht wordt onder de natte kleding of occlusie, is er een sterker effect te verwachten doordat het glycolsalicylaat door de hydratatie beter in de dermis door kan dringen.

Het Geneesmiddel Informatie Centrum van de KNMP waarschuwt dat de brandwonden kunnen ontstaan bij gebruik van Midalgan® op de huid onder vochtige kleding of op zweetende huid die is afgesloten met slecht vocht-doorlaatbare kleding. [2] Deze informatie ontbrak in de bijsluiters van Midalgan warm en Midalgan extra warm. In een persoonlijke correspondentie van de fabrikant is er medegedeeld dat dit in de nieuwe bijsluiters wel wordt opgenomen. Inmiddels is op de website van Neprofarm de aangepaste gebruiksaanwijzing te downloaden waar dat het effect bij hydratatie sterker kan zijn.[7] De datum van deze wijziging is bij Lareb niet bekend

Lareb ontving ook enkele meldingen die wijzen op een mogelijke allergische reactie op een van de bestanddelen van Midalgan (extra) warm®. Klachten als kortademigheid, hartkloppingen, bijna flauwvallen en snel opkomende zwelling met jeuk en roodheid passen bij een allergische reactie. Allergische reacties zijn een bekende bijwerking van salicylaten en dit wordt in de huidige bijsluiters ook vermeld.[1] Het is echter onbekend of de consumenten naast dit warmtesmeermiddel ook een NSAID gebruikt hadden. Er zijn geen NSAIDs als comedicaatie opgegeven.

Buikpijn en buikkrampen worden in de bijsluiters niet genoemd. Het mechanisme achter deze bijwerking is niet bekend. Echter, korte latentietijden bij alle 4 meldingen en het herhaaldelijk optreden van deze klacht bij 2 patiënten is ondersteunend voor een causale relatie. Andere onderliggende oorzaken voor de buikpijn, die bijvoorbeeld ook de spierpijn veroorzaken, zijn echter niet uit te sluiten.

Consumenten zouden beter geïnformeerd moeten worden over mogelijke bijwerkingen van Midalgan warmtesmeersels. Naar aanleiding van de meldingen die Lareb ontving over Midalgan® is het te overwegen de intensiteit van het warmte effect, het verergeren en mogelijke heftigheid hiervan bij hydratatie, en mogelijk gevolgen en de mogelijke allergische reacties beter in de bijsluiters te beschrijven,

Bronnen:

1. Bijsluiters Midalgan warm® en Midalgan extra warm®
2. Z. Benyo, A. Gille, C. L. Bennett, B. E. Clausen, and S. Offermanns: Nicotinic Acid-Induced Flushing Is Mediated by Activation of Epidermal Langerhans Cells, *Molecular Pharmacology*, Vol. 70, No. 6
3. Issachar N1, Gall Y, Borrel MT, Poelman MC: Correlation between percutaneous penetration of methyl nicotinate and sensitive skin, using laser Doppler imaging, *Contact Dermatitis*. 1998 Oct;39(4):182-6
4. Wuster DE, Kramer SF., Investigation of some factors influencing percutaneous absorption. *J Pharm Sci* 1961 Apr; 50:288-293. / *Dermatologic, Cosmetic, and Cosmetic Development*, Article first published online: 16 SEP 2006
5. S. E. Cross, Chris Anderson & M.S. Roberts: Topical penetration of commercial salicylate esters and salts using human isolated skin and clinical microdialysis studies, *Br J Clin Pharmacol* 1998; 46: 29±35
6. <http://www.efarma.nl/PAGES/winap.asp?ID=1950&Method=medicijntekst&Lijstnaam=Midalgan+extra+warm>
7. <http://zelfzorg.nl/midalgan-warm>

