



Antituberculoso. Bactericida principalmente intracelular por inhibición de la ATP-sintasa micobacteriana, frente a *M. tuberculosis*, tanto en estado de replicación activa como latente.

USO CLÍNICO

La bedaquilina está aprobada como parte del tratamiento combinado de la tuberculosis pulmonar multirresistente en adolescentes de más de 12 años y al menos 30kg de peso, cuando un régimen de tratamiento efectivo no puede instaurarse por motivos de resistencia y tolerabilidad (**A**).

La FDA ha extendido su utilización a niños a partir de 5 años con al menos 15 kg de peso (**E: off-label**).

No se ha establecido la seguridad y eficacia en <12 años o <30 kg (**E: off-label**).

No está indicado en el tratamiento de infecciones debidas a especies micobacterianas que no sean *Mycobacterium tuberculosis* ni tuberculosis extrapulmonar, latente o sensible.

DOSIS Y PAUTAS DE ADMINISTRACIÓN

Niños de más de 5 años y adolescentes:

- 15-30 kg:
 - Semanas 1 y 2: 200 mg una vez al día.
 - Semanas 3-24: 100 mg, 3 veces por semana con, al menos, 48 horas entre las dosis (dosis total semanal: 300 mg).
- Más de 30 kg:
 - Semanas 1 y 2: 400 mg una vez al día.
 - Semanas 3-24: 200 mg 3 veces por semana con, al menos, 48 horas entre las dosis (dosis total semanal: 600 mg).

Insuficiencia renal:

Sin cambios. Si aclaramiento de creatinina <30 ml/min o hemodiálisis o diálisis peritoneal, utilizar con precaución (no hay datos).

Insuficiencia hepática:

Sin cambios. En insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C) valorar beneficio/riesgo (no hay datos).

Administración:

- Los comprimidos deben tragarse enteros con agua. No hay una formulación pediátrica comercializada, se puede disolver el comprimido en agua y administrarlo.
- Los comprimidos se administrarán por vía oral con alimentos, ya que aumenta la biodisponibilidad oral aproximadamente 2 veces.
- Duración del tratamiento: 24 semanas. Los datos sobre una mayor duración son muy limitados. Se podría considerar caso por caso y bajo estricta vigilancia de seguridad.
- Si se olvida una dosis durante las primeras 2 semanas de tratamiento, no se debe compensar la dosis omitida, sino continuar con el horario de dosificación habitual. A partir de la semana 3 en adelante, si se omite una dosis, se debe tomar la dosis omitida lo antes posible y luego reanudar el régimen de 3 veces por semana.
- Se debe usar en combinación con otros medicamentos antituberculosos (al menos 3 medicamentos frente a los cuales se haya demostrado la sensibilidad *in vitro* y que preferentemente no se hayan utilizado previamente en el enfermo o al menos otros 4 medicamentos frente a los que la cepa del paciente es probablemente sensible si no se dispone de sensibilidad *in vitro*) únicamente bajo la prescripción y supervisión de un experto en el tratamiento de la tuberculosis.
- No se ha encontrado resistencia cruzada entre la bedaquilina y la isoniazida, rifampicina, etambutol, pirazinamida, estreptomycin, amikacina o moxifloxacino. Puede tener resistencia cruzada con la clofazimina.
- Se recomienda administrar bedaquilina mediante un tratamiento observado directamente (TOD).

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad conocida al principio activo o a alguno de sus excipientes.
- Valorar beneficio/riesgo en insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C).

PRECAUCIONES

Prolongación del intervalo QTc:

Realizar electrocardiograma y niveles de potasio, calcio y magnesio séricos antes del tratamiento y después al menos cada mes. No se puede descartar un efecto aditivo en la prolongación QTc cuando se administra con otros medicamentos que prolongan el intervalo QTc (incluyendo delamanid y levofloxacino).

No se recomienda iniciar tratamiento, salvo que los beneficios superen los riesgos potenciales, en pacientes con: insuficiencia cardíaca; intervalo QTc utilizando el modelo de fridericia (QTcF) >450 ms (confirmado mediante un electrocardiograma repetido), antecedentes personales o familiares de prolongación congénita del intervalo QT, antecedentes o existencia de hipotiroidismo, antecedentes o existencia de bradiarritmia, antecedentes de *torsade de pointes*, hipopotasemia o administración concomitante de derivados de la fluoroquinolona.

Hepatotoxicidad durante el tratamiento:

Discontinuar el tratamiento si se presentan alguna de las siguientes: elevación de aminotransferasas (AST o ALT) y bilirrubina total dos veces por encima del límite de normalidad, elevación de aminotransferasas 8 veces por encima del límite de normalidad, o elevación de aminotransferasas 5

veces por encima del límite de normalidad durante más de dos semanas.

Se deben evitar otros medicamentos hepatotóxicos y el consumo de alcohol durante el tratamiento.

Contiene lactosa.

EFECTOS SECUNDARIOS

Sin datos específicos en niños. Se presentan los más frecuentes en población adulta.

- Las reacciones adversas más frecuentes fueron náuseas y vómitos, artralgia, cefalea, mareo, hiperuricemia y anemia.
- Elevación de transaminasas principalmente durante las 24 semanas de tratamiento que fueron reversibles.
- En un estudio retrospectivo en adolescentes se observó una prolongación de QTcF en algunos (5/27) pacientes cuando se usaron fármacos cardiotóxicos concomitantes pero ningún paciente requirió el cese de bedaquilina.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

No hay estudios de interacciones realizadas en niños. Los datos de adultos muestran:

Inductores de la CYP3A4:

La administración conjunta con medicamentos inductores de CYP3A4 (por ejemplo, efavirenz, etravirina, rifamicinas (incluyendo rifampicina, rifapentina y rifabutina), carbamazepina, fenitoína, hierba de San Juan) puede reducir sus concentraciones plasmáticas y disminuir su efecto terapéutico. La administración conjunta de una dosis única de bedaquilina y dosis múltiples de nevirapina no produjo cambios clínicamente relevantes en la exposición a bedaquilina.

Inhibidores de la CYP3A4:

La administración conjunta con inhibidores CYP3A4 (por ejemplo, ciprofloxacino, eritromicina, fluconazol, claritromicina, ketoconazol, ritonavir, cobicistat, otros inhibidores de la proteasa) puede aumentar la exposición sistémica a bedaquilina y el riesgo de reacciones adversas. Cuando sea necesaria su administración conjunta, se recomienda realizar controles electrocardiográficos más frecuentes y vigilar las transaminasas.

No es necesario un ajuste de la dosis de isoniazida, pirazinamida, etambutol, kanamicina, pirazinamida, ofloxacino o cicloserina.

DATOS FARMACÉUTICOS

Excipientes: contiene lactosa. Consultar ficha técnica del medicamento.

Presentaciones comerciales: al ser un medicamento de Especial Control, se puede solicitar a través de la aplicación de Medicamentos en Situaciones Especiales de la Agencia Española del Medicamento.

Cuenta con una resolución expresa de **no financiación** en el Sistema Nacional de Salud de España

BIBLIOGRAFÍA

- Fichas técnicas del Centro de Información *online* de Medicamentos de la AEMPS Madrid, España: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [consultado el 15/03/2020]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/113901001/FT_113901001.pdf
- Achar J, Hewison C, Cavalheiro AP, Skrahina A, Cajazeiro J, Nargiza P, *et al.* Off-label use of bedaquiline in children and adolescents with multidrug-resistant tuberculosis. *Emerg Infect Dis* 2017;23: 10.3201/eid2310.170303.
- Fichas técnicas European Medicines Agency (EMA) [consultado el 15/03/2020]. Disponible <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/sirturo>
- Fortuny C. Guía de terapéutica antimicrobiana en Pediatría 2019. Antares; 2018
- Haraus EP, García-Prats AJ, Seddon JA, *et al.* Sentinel Project on Pediatric Drug-Resistant Tuberculosis. New and Repurposed Drugs for Pediatric Multidrug-Resistant Tuberculosis. Practice-based Recommendations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017 May 15;195(10):1300-1310.
- Informe de posicionamiento terapéutico de Bedaquilina (Sirturo®) publicado el 8 de junio de 2016 por la Agencia Española del Medicamento. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-bedaquilina-Sirturo-tuberculosis-pulmonar.pdf>
- Lisa V Adams, Jeffrey R Starke. Tuberculosis disease in children. UpToDate (Pediatric drug information) [base de datos en Internet] [consultado el 20/07/2020]. Disponible en: www.uptodate.com
- Mensa J. Guía de Terapéutica Antimicrobiana 2020. 30.ª edición. Antares; 2020.
- Nahid P, Mase SR, Migliori GB, *et al.* Treatment of Drug-Resistant Tuberculosis. An Official ATS/CDC/ERS/IDSA Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019 Nov 15;200(10):e93-e142.
- Organización Mundial de la Salud. WHO consolidated guidelines on drug resistant tuberculosis treatment. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2019.
- Shah I, Gandhi S, Shetty NS. Bedaquiline and Delamanid in Children With XDR Tuberculosis: What is prolonged QTc? *Pediatr Infect Dis J*. 2020 Jun;39(6):512-513.
- Svensson EM, du Bois J, Kitshoff R, *et al.* Relative bioavailability of bedaquiline tablets suspended in water: Implications for dosing in children. *Br J Clin Pharmacol*. 2018 Jun 27;84(10):2384-92.

Fecha de actualización: agosto de 2020.

La información disponible en cada una de las fichas del Pediamécum ha sido revisada por el Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría y se sustenta en la bibliografía citada. Estas fichas no deben sustituir en ningún caso a las aprobadas para cada medicamento por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) o la Agencia Europea del Medicamento (EMA).