



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](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](http://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).**