

J.R. Azanza Perea,
A. Manubens Guarch,
M. Urdaneta Abate,
A. Gómez-Guiu Hormigos

Meropenem, aspectos farmacocinéticos/farmacodinámicos y seguridad

Servicio de Farmacología Clínica
Clínica Universidad de Navarra
Facultad de Medicina - Universidad de Navarra
Avenida Pío XII s/n - 31008 Pamplona

FARMACOCINETICA

Meropenem es un carbapenem de administración exclusiva por vía intravenosa, a través de la que se administra en bolus o en perfusión. Su farmacocinética es lineal en el rango de dosis comprendido entre 250 mg y 2 g y la C_{max} y el AUC alcanzados aumentan con el incremento de las dosis^{1,2}. La C_{max} alcanzada tras la administración de 500 mg y 1 g, en bolus intravenoso de cinco minutos en voluntarios sanos fue de 52 y 112 mg/L, respectivamente. Cuando la administración de las mismas dosis, se realiza mediante una infusión de 30 minutos de duración, se alcanza una C_{max} de 21,1-35,6 y 54,8-61,6 mg/L respectivamente. El AUC es de 28-39,6 mg/L*h tras una dosis de 500 mg y de 66,9-77,5 mg/L*h después de la administración de 1 g de este fármaco³. Las concentraciones plasmáticas alcanzadas una hora después de la administración de 1 g en bolus, en cinco minutos o en infusión de 30 minutos, fueron similares⁴. Además, se han observado concentraciones similares diez minutos después de la administración del fármaco en bolus con periodos de infusión menores (2-3 minutos)⁵.

Meropenem alcanza un volumen de distribución en el estado de equilibrio de 12,5 y 20,7 L en voluntarios sanos, lo que expresa su distribución en una amplia variedad de tejidos y fluidos, incluido el líquido intersticial⁶⁻¹¹. Tras la administración de una dosis única intravenosa en bolus de 500 mg o 1 g, los valores medios de la C_{max} fueron 0,54-6,39 mg/L en el tracto respiratorio; 2,01-14,6 mg/L en tejido intraabdominal y 0,5-12,6 µg/g en la piel y estructuras cutáneas. La unión a proteínas es baja (< 20%)¹². Se ha observado una buena distribución de meropenem en tejido intraabdominal, alcanzando la concentración pico media tras una hora en tejidos intraabdominales y líquido peritoneal y en 2-4 horas tras la administración, en músculo y bilis. A pesar de que en pacientes con infección intraabdominal tanto la C_{max}, como el AUC son inferiores a los observados en voluntarios sa-

nos¹, las diferencias en los parámetros farmacocinéticos de los pacientes con respecto a éstos no alteran la consecución de concentraciones terapéuticas^{6,13}. La distribución es buena en tejido pulmonar (tanto en mucosa bronquial, como en células alveolares), donde la administración de 1 g de meropenem en infusión de 3 minutos, previa a la intervención quirúrgica alcanzó una concentración pico media una hora tras la administración^{8,9}. Tras una dosis única de meropenem en 5-10 minutos se alcanzaron concentraciones en músculo cardíaco y tejido valvular entre 27 minutos y tres horas tras la infusión¹⁴. En pacientes sometidos a intervención quirúrgica ginecológica, meropenem penetró de forma rápida en los tejidos ginecológicos y líquido peritoneal⁷. También se ha visto una penetración rápida del fármaco en piel y líquido cefalorraquídeo¹⁵. En la tabla 1 se describen algunos de los valores referentes a las concentraciones tisulares.

Meropenem tiene un único metabolito, con un anillo único abierto, que es farmacológicamente inactivo¹ y se forma mediante hidrólisis por intervención de la dihidropeptidasa I renal o mediante ruptura química espontánea¹⁶. Sin embargo, la mayor parte de la dosis administrada vía intravenosa no se metaboliza y el 70% de la misma se excreta de forma inalterada, en la orina en un periodo de 12 horas. Por consiguiente, la excreción es predominantemente urinaria, a través de filtración glomerular y secreción tubular¹⁷. La eliminación se realiza de forma rápida y más del 80% de la dosis se elimina en 3 horas, aumentando al 95% en las ocho horas post-administración¹⁶. El aclaramiento corporal total es de 188-328 mL/min y el aclaramiento renal de 139-252 mL/min. Se ha observado una disminución del aclaramiento corporal total con dosis elevadas. Meropenem no se acumula en plasma u orina tras la administración de dosis repetidas (500 mg /8 h o 1 g/6 h)¹². La vida media de eliminación es aproximadamente una hora.

FARMACOCINETICA EN POBLACIONES ESPECIALES

Niños

La farmacocinética en mayores de dos años es similar a la de los adultos; lineal en el rango de dosis de 10 a 40 mg/kg. Se han llevado a cabo diferentes modelos de farmacocinética po-

Correspondencia:
Servicio de Farmacología Clínica
Clínica Universidad de Navarra
Facultad de Medicina - Universidad de Navarra
Avenida Pío XII s/n - 31008 Pamplona

Tabla 1

Concentraciones tisulares (LRE: Líquido de revestimiento epitelial; DU: dosis única)

Tejido1	Dosis, posología, tiempo de administración	Tiempo (h)	Concentración (mg/L)	Ratio Tejido/plasma
Líquido peritoneal ¹³	1000 mg, DU, 30 min	1	12,2	0,45
Pulmón ⁸	1000 mg, DU, 3 min	1-5	39 (0,2-8,2)	0,17-0,43
Mucosa bronquial ⁸	1000 mg, DU, 3 min	1-5	6,6 (3,0-13,3)	0,20-0,55
Tejido pleural ⁸	1000 mg, DU, 3 min	1-5	2,8 (0,6-7,8)	0,18-0,26
LRE ⁹	1000 mg/8 g, 30 min	1	5,3	0,32-0,53
Células alveolares ⁹	1000 mg/8 g, 30 min	1	1	0,26-0,34
Válvula cardíaca ¹⁴	1000 mg, DU, 5-10 min	0,45-3	-	0,15-0,66

blacional en pacientes pediátricos, en los que se ha observado que el aclaramiento de meropenem está directamente relacionado con el aclaramiento de creatinina y el peso corporal es el factor más importante determinante del volumen de distribución del fármaco^{18,19}. El aclaramiento corporal es menor en la infancia que en niños mayores. En los niños de tres meses a dos años la semivida de eliminación aumenta a 1,5 horas. En los niños con edad igual o superior a tres meses y con un peso mayor o igual a 50 kg se recomienda una dosis de 10-40 mg/kg cada 8 horas, con una dosis máxima de 2 g cada 8 horas, dependiendo del tipo de infección²⁰.

Ancianos

En un estudio realizado con dosis de 500 mg de meropenem en infusión en voluntarios mayores de 67 años se observó una disminución del aclaramiento corporal total del fármaco, una mayor semivida de eliminación (1,3 h) y un aumento del AUC (58,3 mg/L) con respecto a los pacientes más jóvenes (t_{1/2}: 0,8 h, AUC: 39,6 mg/L), mientras que los valores de la C_{max} fueron muy similares en ambos grupos. Estas diferencias parecen estar más relacionadas con la alteración de la función renal que con la edad²¹ y explican la necesidad de ajustar las dosis en ancianos cuando presentan insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

En un estudio realizado con pacientes con cirrosis crónica de etiología enólica los parámetros farmacocinéticos fueron similares a los de los controles con función hepática normal, tras la administración repetida durante 5 días de dosis de 1 gr cada 6 horas de meropenem²². Por consiguiente, no se considera necesario un ajuste de la posología en estos pacientes.

Insuficiencia renal

Dado que la principal vía de excreción del fármaco es la renal, el aclaramiento corporal de meropenem, así como la proporción de fármaco inalterado y de metabolito excretados disminuyen y la semivida de eliminación del fármaco aumenta, cuando existe compromiso de la función renal. Se ha establecido una relación lineal entre el aclaramiento de

meropenem y el de creatinina, por lo que se recomienda la valoración del aclaramiento de creatinina como guía para la determinación de la dosis de meropenem. La ficha técnica recomienda un ajuste de la dosis en pacientes con un aclaramiento renal menor de 51 ml/min (3,06 L/h). Existen pocos datos sobre la farmacocinética de meropenem en pacientes sometidos a hemodiálisis. Sin embargo, dado que los estudios realizados ponen en evidencia el aclaramiento del fármaco y su metabolito mediante la hemodiálisis, se recomienda la administración de una dosis suplementaria tras la misma²³⁻²⁶.

Técnicas de depuración externa

En los estudios de dosis única el perfil de eliminación del fármaco en pacientes sometidos a hemofiltración venosa continua fue similar a los pacientes con función renal normal²⁷. No se dispone de muchos datos en pacientes sometidos a terapia de reemplazo renal continuo y la mayoría de estos estudios han evaluado la farmacocinética de meropenem en pacientes con insuficiencia renal aguda con hemofiltración o hemodiafiltración venovenosa continua. Los estudios llevados a cabo hasta el momento en pacientes sometidos a terapia de reemplazo renal muestran resultados muy diferentes, debidos en parte a la diversidad de técnicas de reemplazo utilizadas o a las diferentes características del filtro, así como la velocidad del flujo sanguíneo empleados²⁸⁻³². Un estudio de dosis múltiples en pacientes sometidos a hemodiafiltración venosa continua, puso en evidencia un retraso en la eliminación del fármaco tras la administración de una dosis de 1 gr/12 horas³³. En otro estudio de dosis múltiple se observó un aumento del aclaramiento corporal total de meropenem de un 50% en pacientes sometidos a hemofiltración venosa continua tras la administración de 500 mg cada 8-12 horas³⁴.

En un estudio llevado a cabo en 15 pacientes críticos sometidos a hemodiafiltración se calculó un aclaramiento total del fármaco de aproximadamente un tercio al obtenido en voluntarios sanos, así como un aumento del volumen de distribución y de la semivida de eliminación, recomendándose una dosis de 750 mg/8 horas o 1.500 mg/12 horas en pacientes sometidos a esta técnica de depuración extrarrenal³⁵.

En otro estudio realizado en 20 pacientes críticos con distintos grados de función renal sometidos a técnicas de depuración continua externa se observó un aumento en el aclaramiento del fármaco y una disminución en la semivida de eliminación con el aumento del grado de disfunción renal. Estos resultados sugieren que el grado de función renal influye en el aclaramiento del fármaco en pacientes con sometidos a técnica de reemplazo renal³⁶.

De acuerdo con los resultados obtenidos en los diferentes estudios, se recomienda administrar dosis superiores en este tipo de pacientes habiéndose sugerido una dosis de 500 mg a 1 g cada 8 horas³⁷ o de 500 mg cada 12 horas en otros estudios³⁸, llegando, en ocasiones, a recomendar la administración del doble de la dosis ajustada según la función renal en este tipo de pacientes³⁴.

INTERACCIONES

Meropenem presenta una baja unión a proteínas, por lo que no son esperables las interacciones mediadas a través de este mecanismo. Se ha descrito la interacción del fármaco con probenecid, y la combinación de estos fármacos produce un aumento de la semivida de eliminación y las concentraciones plasmáticas de meropenem, debido a la competición por la secreción tubular activa, por lo que no se recomienda la administración simultánea de ambos fármacos.

Meropenem produce una disminución de las concentraciones de ácido valproico, por lo que puede dar lugar a concentraciones infraterapéuticas³⁹⁻⁴². Esta disminución de las concentraciones de ácido valproico puede aumentar el riesgo de convulsiones en los pacientes que reciben ambos fármacos de forma simultánea^{43,44}.

RELACIONES FARMACOCINÉTICAS/FARMACODINÁMICAS DE MEROPENEM

Meropenem, al igual que los restantes β -lactámicos, presenta un efecto farmacológico tiempo dependiente⁴⁵. Por ello, el parámetro relacionado con su efecto es el porcentaje de tiempo durante el que la concentración de fármaco libre es superior a la CMI (% T>CMI).

Los estudios realizados con carbapenémicos en modelos animales infectados sugieren que, para alcanzar la máxima actividad bactericida, el porcentaje T>CMI debe situarse próximo al 40%⁴⁶⁻⁴⁸. Esta cifra, para conseguir un efecto bacteriostático, es decir, que no se aprecien cambios en la densidad del recuento bacteriano después de 24 horas de tratamiento, se estima en el 20%^{11, 46, 47}. Estos parámetros no se ven alterados por la presencia de bacterias productoras de β -lactamasa de espectro extendido: *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*^{11,49} ni tampoco en el caso de hallarse frente a *Pseudomonas aeruginosa*. El valor reducido del porcentaje T>CMI en el caso de los carbapenémicos puede ser debido a su efecto post-antibiótico frente a las bacterias gramnegativas⁵⁰.

Considerando esta información, la optimización del parámetro farmacodinámico porcentaje T>CMI de meropenem en pacientes con infecciones producidas por bacterias con CMI más elevadas, podría llegar a exigir una modificación de la dosis convencional. Con este objetivo se han utilizado diversas estrategias: aumentar la frecuencia de administración reduciendo el intervalo entre las dosis, incrementar la dosis únicamente sin modificar el intervalo y por último, aumentar la duración de la infusión intravenosa⁵¹. En el caso de los carbapenémicos, a diferencia de los β -lactámicos, como el porcentaje T>CMI requerido no es muy alto (aproximadamente 40%) los perfiles farmacodinámicos mejoran cuando se prolonga la duración de la infusión aproximadamente entre 3-4 horas⁵¹⁻⁵³.

Existen múltiples estudios de farmacocinética que sostienen que el uso de meropenem 500 mg cada 6 horas en pacientes con una función renal normal, es comparable a la administración de 1 g cada 8 horas, al alcanzarse cifras de T>CMI similares⁵⁴.

El aumento de la dosis de meropenem, puede ser útil en pacientes afectados de fibrosis quística. En un estudio⁵⁵ se analizó la administración de 2 g cada 8 horas en infusión de treinta minutos en voluntarios afectados de fibrosis quística, para examinar si las concentraciones se mantenían a lo largo del periodo de dosificación. Los resultados permitieron comprobar que aumentar la dosis puede ser una alternativa eficaz en estos pacientes.

Por último, la tendencia más actual señala la posible utilidad de mantener las concentraciones en el tiempo aprovechando el enlentecimiento de la velocidad de administración intravenosa. En un estudio realizado en voluntarios sanos⁵⁶ en el que se comparó la infusión estándar de meropenem en treinta minutos frente a la infusión en tres horas se analizaron dosis de 500 y 2.000 mg cada 8 horas en infusión de 30 minutos, comparándolas con las mismas dosis administradas en una infusión de aproximadamente tres horas. En el caso de la infusión en treinta minutos de 500 mg se obtuvo un T>CMI del 30%, mientras que con 2 g el valor se situó en el 58%, considerando una CMI de 4 mg/L. Al aumentar el tiempo de infusión a tres horas, el T>CMI se incrementa a 43% y 73% respectivamente para las dosis de 500 y 2.000 mg. Frente a aislamientos con una CMI de 16 mg/L al comparar la infusión de 2.000 mg en treinta minutos frente a la infusión en tres horas se obtuvieron valores de 32% y 48% respectivamente para el T>CMI. En otro estudio realizado en voluntarios sanos se observó cómo la infusión en tres horas aumentaba el porcentaje T>CMI en comparación con la administración en bolus⁵⁷.

El empleo de la infusión continua ha sido estudiado en pacientes infectados por cepas de bacterias productoras de β -lactamasas, pacientes en situación de neutropenia, en los que la terapia intermitente no ha sido eficaz. Con esta técnica pueden conseguirse valores de porcentaje T>CMI próximos al 100%. Además, con la infusión continua se precisa una cantidad de fármaco diaria menor y cubre prácticamente un periodo de 24 horas^{53, 58, 59}.

Un primer estudio realizado sobre pacientes críticos, en el que se evaluó la infusión continua versus la administración intermitente concluyó que ambas formas de administración eran equivalentes⁶⁰.

Posteriormente, en pacientes en los que se compararon ambas formas de administración, se pudo comprobar la mayor eficacia de la perfusión continua en comparación con la infusión intermitente. Este estudio se realizó en pacientes ingresados en cuidados intensivos con infecciones susceptibles de ser tratadas con meropenem y que presentaban insuficiencia renal requiriendo hemodiálisis. Este estudio tenía un diseño cruzado en el que los pacientes eran aleatorizados para recibir 1 g ó 0,5 g de meropenem cada 12 horas y otros 2 g en infusión continua de 24 horas. Después de dos días de tratamiento se cambiaba la pauta de administración. La farmacocinética de meropenem se determinó en el segundo y cuarto día de tratamiento. Se comprobó como después de la infusión de 4-5 horas las concentraciones medias del fármaco eran más altas en la infusión continua en comparación con la administración en bolus. Durante la infusión continua las concentraciones plasmáticas mínimas, medidas en el plasma de los pacientes, en cualquier momento eran de 6,5 mg/L y la concentración más alta de 56,8 mg/L. El porcentaje T>MIC para 4 mg/L y 8 mg/L fue más alto en los pacientes que recibieron el fármaco en infusión continua⁶¹.

En un estudio publicado recientemente, realizado en pacientes graves con sepsis pero sin signos de insuficiencia renal, se ha podido comprobar cómo la administración de meropenem en infusión continua permite mantener concentraciones elevadas del fármaco en plasma y en el tejido subcutáneo, a diferencia de la administración de forma intermitente⁶². En este mismo estudio, mediante la simulación de Montecarlo realizada con las muestras obtenidas de los pacientes, se ha podido demostrar también cómo la infusión continua proporciona ventajas para el tratamiento de pacientes con infecciones por gérmenes menos susceptibles al tratamiento y que se aíslan con frecuencia en las unidades de cuidados intensivos⁶³.

TOLERABILIDAD

Meropenem, como todos los fármacos β -lactámicos, resulta bien tolerado en pacientes con infecciones graves, ya que la mayoría de los efectos adversos que se presentan son de tipo leve a moderado^{63, 64}.

En los ensayos clínicos, se ha observado que la incidencia de efectos adversos producidos por este β -lactámico no es mayor a la observada con otros antibacterianos⁶⁴⁻⁶⁶. En uno de estos estudios realizado sobre 3.125 pacientes tratados con meropenem, la incidencia de efectos adversos fue del 20%, en comparación con el 17% observado entre los pacientes tratados con otros antibióticos. Fue necesaria la retirada del tratamiento en el 1,4% de los pacientes con meropenem, en comparación con el 1,8% de los pacientes que estaban con otros fármacos⁶⁵.

Los efectos adversos que más comúnmente se han asociado son diarrea, náuseas y vómitos, rash y prurito^{64, 65}. En la tabla 2 se describen los efectos adversos asociados a meropenem, comparados con otros fármacos⁶⁵.

Al igual que otros β -lactámicos, meropenem puede producir diferentes alteraciones en la analítica sanguínea. En el estudio realizado sobre seguridad⁶⁵ en 3.125 pacientes tratados con meropenem, las alteraciones observadas fueron aumento de las enzimas hepáticas, específicamente de la glutamato-piruvato transaminasa (GPT), la glutamato-oxalacetato transaminasa (GOT), la fosfatasa alcalina y la lactato deshidrogenasa. También se observaron alteraciones hematológicas, como trombocitosis y eosinofilia. No se observó relación de estas alteraciones analíticas con la dosis. No se observaron diferencias clínicamente relevantes en la frecuencia de las alteraciones analíticas observadas entre los pacientes tratados con meropenem y los pacientes tratados con otros fármacos⁶⁵. No se encontró evidencia de asociación entre meropenem y la tendencia al sangrado o las alteraciones en las pruebas de coagulación, como disminución en el recuento de plaquetas, tiempo de protrombina o tiempo parcial de tromboplastina⁶⁵.

Se ha podido concluir que el uso de meropenem puede estar asociado a una disminución de la flora bacteriana fecal. En un estudio en voluntarios sanos, en el que se administró 500 mg de meropenem en infusión endovenosa de 30 minutos, tres veces al día durante 7 días, se observó una disminución en el número de enterobacterias y estreptococos durante el periodo de administración, así como un aumento del número de enterococos. De igual manera, se observó que la flora bacteriana volvió a la normalidad dos semanas después de suspender el tratamiento, en todos los voluntarios⁶⁷.

Meropenem tiene una buena tolerancia en el sistema nervioso central. La mayoría de carbapenémicos son neurotóxicos debido probablemente a una interacción con el receptor A del ácido gamma-aminobutírico (GABA), dependiendo esta interacción principalmente de la cadena lateral en el segundo átomo de carbono del núcleo de los carbapenémicos. Los fármacos asociados a toxicidad del sistema nervioso, como imipenem y panipenem, poseen una estructura química con una segunda cadena de carbono, lo cual los diferencia de meropenem, que posee una estructura con otras características⁶⁸. En los diferentes ensayos clínicos realizados pudo observarse la baja frecuencia de convulsiones asociadas al tratamiento con meropenem, 0,38% de los pacientes, frente al 0,43% en los tratados con imipenem-cilastatina, en uno de ellos⁶⁴⁻⁶⁶.

En dos estudios en los que se valoró la seguridad de meropenem en el tratamiento de infecciones bacterianas del sistema nervioso central en niños, comparado con cefotaxima, pudo concluirse que meropenem presenta un perfil de eficacia y seguridad para el tratamiento de meningitis bacteriana, similar al observado con cefotaxima⁶⁹⁻⁷⁰. Basado en estos datos, se ha concluido que meropenem es el único carbapenem indicado para el tratamiento de meningitis bacteriana^{63, 68, 69}.

Se han observado reacciones cruzadas de hipersensibilidad a meropenem en pacientes con historia de hipersensibili-

Tabla 2 Efectos adversos de meropenem, comparado con otros fármacos⁶⁵

	Meropenem	Imipenem cilastatina (%)*	Cefalosporinas (%)*	Clindamicina + aminoglucosido(%)*
Diarrea	1,9	1,2	1,5	4,1
Nauseas/vómitos	1,0	1,4	0,3	1,1
Rash	1,0	1,2	1,4	1,1
Dolor de cabeza	0,4	0,2	0,3	0
Prurito	0,6	1,1	0,1	0,6
Estreñimiento	0	0,2	0,1	0

*% de efectos adversos relacionados con el fármaco en estudio.

dad a la penicilina¹². Con la finalidad de valorar la importancia de la hipersensibilidad de los carbapenémicos en los pacientes con antecedentes de alergia a penicilina, se realizó una revisión de varios estudios que permitió comprobar que el riesgo de reacciones de hipersensibilidad en pacientes con antecedentes de alergia a penicilina se encontraba entre 9 y 11%⁷⁰. Asimismo, no se han observado diferencias estadísticamente significativas entre la frecuencia de reacciones de hipersensibilidad en pacientes con antecedentes de alergia a penicilina, tratados con meropenem, en comparación con imipenem y cilastatina⁷¹.

Otros efectos adversos con una relación posible, probable o definitivamente relacionados con el uso de meropenem, pero que se presentan con poca frecuencia son: agranulocitosis, neutropenia, leucopenia, pruebas de Coombs positivas, anemia, necrosis tóxica epidérmica, síndrome de Stevens-Johnson, angiodema y eritema multiforme⁷².

BIBLIOGRAFÍA

1. Drusano GL, Hutchison M. The pharmacokinetics of meropenem. *Scand J Infect Dis Suppl* 1995; 96: 11-6.
2. Bax RP, Bastain W, Featherstone A, Wilkinson DM, Hutchison M, Haworth SJ. The pharmacokinetics of meropenem in volunteers. *J Antimicrob Chemother* 1989; 24 (Suppl A): 311-20.
3. Hurst M, Lamb HM. Meropenem: a review of its use in patients in intensive care. *Drugs* 2000; 59 (3): 653-80.
4. Kelly HC, Hutchison M, Haworth SJ. A comparison of the pharmacokinetics of meropenem after administration by intravenous injection over 5 min and intravenous infusion over 30 min. *J Antimicrob Chemother* 1995; 36 (Suppl A): 35-41.
5. Jones HK, Kelly HC, Hutchison M, Yates RA, Ross F, Lomax C, et al. A comparison of the pharmacokinetics of meropenem after intravenous administration by injection over 2, 3 and 5 minutes. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 1997; 22 (3): 193-9.
6. Bedikian A, Okamoto MP, Nakahiro RK, Farino J, Heseltine PN, Appleman MD, et al. Pharmacokinetics of meropenem in patients with intra-abdominal infections. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38 (1): 151-4.
7. Gall S, Hemsell DL, McGregor JA, Martens MG, Pitkin D, Allen S. Tissue penetration of Meropenem in patients undergoing gynecologic surgery. *Clin Infect Dis* 1997; 24 (Suppl 2): 178-80.
8. Byl B, Jacobs F, Roucloux I, de Franquen P, Cappello M, Thys JP. Penetration of meropenem in lung, bronchial mucosa, and pleural tissues. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43 (3): 681-2.
9. Conte JE Jr, Golden JA, Kelley MG, Zurlinden E. Intrapulmonary pharmacokinetics and pharmacodynamics of meropenem. *Int J Antimicrob Agents* 2005; 26 (6): 449-56.
10. Wise R, Logan M, Cooper M, Ashby JP, Andrews JM. Meropenem pharmacokinetics and penetration into an inflammatory exudate. *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 34 (8): 1515-7.
11. Maglio D, Banevicius MA, Sutherland C, Babalola C, Nightingale CH, Nicolau DP. Pharmacodynamic profile of ertapenem against *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* in a murine thigh model. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49 (1): 276-80.
12. Baldwin CM, Lyseng-Williamson KA, Keam SJ. Meropenem: a review of its use in the treatment of serious bacterial infections. *Drugs* 2008; 68 (6): 803-38.
13. Condon RE, Walker AP, Hanna CB, Greenberg RN, Broom A, Pitkin D. Penetration of meropenem in plasma and abdominal tissues from patients undergoing intraabdominal surgery. *Clin Infect Dis* 1997; 24 (Suppl 2): 181-3.
14. Newsom SW, Palsingh J, Wells FC, Kelly HC. Penetration of meropenem into heart valve tissue. *J Antimicrob Chemother* 1995; 36 (Suppl A): 57-62.
15. Tsumura R, Ikawa K, Morikawa N, Ikeda K, Shibukawa M, Iida K, et al. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of meropenem in the cerebrospinal fluid of neurosurgical patients. *J Chemother* 2008; 20 (5): 615-21.
16. Harrison MP, Haworth SJ, Moss SR, Wilkinson DM, Featherstone A. The disposition and metabolic fate of 14C-meropenem in man. *Xenobiotica* 1993; 23 (11): 1311-23.
17. Mouton JW, Michel MF. Pharmacokinetics of meropenem in serum and suction blister fluid during continuous and intermittent infusion. *J Antimicrob Chemother* 1991; 28 (6): 911-8.
18. Parker EM, Hutchison M, Blumer JL. The pharmacokinetics of meropenem in infants and children: a population analysis. *Antimicrob Chemother* 1995; 36 (Suppl A): 63-71.
19. Du X, Li C, Kuti JL, Nightingale CH, Nicolau DP. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of meropenem in pediatric patients. *J Clin Pharmacol* 2006; 46 (1): 69-75.

20. Blumer JL, Reed MD, Kearns GL, Jacobs RF, Gooch WM 3rd, Yogev R, et al. Sequential, single-dose pharmacokinetic evaluation of meropenem in hospitalized infants and children. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39 (8): 1721-5.
21. Ljungberg B, Nilsson-Ehle I. Pharmacokinetics of meropenem and its metabolite in young and elderly healthy men. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36 (7): 1437-40.
22. Thyrum PT, Yeh C, Birmingham B, Lasseeter K. Pharmacokinetics of meropenem in patients with liver disease. *Clin Infect Dis* 1997; 24 (Suppl 2): 184-90.
23. Leroy A, Fillastre JP, Etienne I, Borsa-Lebas F, Humbert G. *Eur J Clin Pharmacol*. 1992;42(5):535-8. Pharmacokinetics of meropenem in subjects with renal insufficiency.
24. Leroy A, Fillastre JP, Borsa-Lebas F, Etienne I, Humbert G. Pharmacokinetics of meropenem (ICI 194,660) and its metabolite (ICI 213,689) in healthy subjects and in patients with renal impairment. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36 (12): 2794-8.
25. Chimata M, Nagase M, Suzuki Y, Shimomura M, Kakuta S. Pharmacokinetics of meropenem in patients with various degrees of renal function, including patients with end-stage renal disease. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37 (2): 229-33.
26. Christensson BA, Nilsson-Ehle I, Hutchison M, Haworth SJ, Oqvist B, Norrby SR. Pharmacokinetics of meropenem in subjects with various degrees of renal impairment. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36 (7): 1532-7.
27. Thalhammer F, Schenk P, Burgmann H, El Menyawi I, Hollenstein UM, Rosenkranz AR, Sunder-Plassmann G, Breyer S, Ratheiser K. Single-dose pharmacokinetics of meropenem during continuous venovenous hemofiltration. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42 (9): 2417-20.
28. Meyer MM, Munar MY, Kohlhepp SJ, Bryant RE. Meropenem pharmacokinetics in a patient with multiorgan failure from Meningococemia undergoing continuous venovenous hemodiafiltration. *Am J Kidney Dis* 1999; 33 (4): 790-5.
29. Giles LJ, Jennings AC, Thomson AH, Creed G, Beale RJ, McLuckie A. Pharmacokinetics of meropenem in intensive care unit patients receiving continuous veno-venous hemofiltration or hemodiafiltration. *Crit Care Med* 2000; 28 (3): 632-7.
30. Ververs TF, van Dijk A, Vinks SA, Blankestijn PJ, Savelkoul JF, Meulenbelt J, et al. Pharmacokinetics and dosing regimen of meropenem in critically ill patients receiving continuous venovenous hemofiltration. *Crit Care Med* 2000; 28 (10): 3412-6.
31. Valtonen M, Tiula E, Backman JT, Neuvonen PJ. Elimination of meropenem during continuous veno-venous haemofiltration and haemodiafiltration in patients with acute renal failure. *J Antimicrob Chemother* 2000; 45 (5): 701-4.
32. Krueger WA, Neeser G, Schuster H, Schroeder TH, Hoffmann E, Heining A, et al. Correlation of meropenem plasma levels with pharmacodynamic requirements in critically ill patients receiving continuous veno-venous hemofiltration *Chemotherapy* 2003; 49 (6): 280-6.
33. Krueger WA, Schroeder TH, Hutchison M, Hoffmann E, Dieterich HJ, Heining A, et al. Pharmacokinetics of meropenem in critically ill patients with acute renal failure treated by continuous hemodiafiltration. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42 (9): 2421-4.
34. Tegeder I, Neumann F, Bremer F, Brune K, Lötsch J, Geisslinger G. Pharmacokinetics of meropenem in critically ill patients with acute renal failure undergoing continuous venovenous hemofiltration. *Clin Pharmacol Ther* 1999; 65 (1): 50-7.
35. Robatel C, Decosterd LA, Biollaz J, Eckert P, Schaller MD, Bucclin T. Pharmacokinetics and dosage adaptation of meropenem during continuous venovenous hemodiafiltration in critically ill patients. *J Clin Pharmacol* 2003; 43 (12): 1329-40.
36. Isla A, Maynar J, Sánchez-Izquierdo JA, Gascón AR, Arzuaga A, Corral E, Pedraz JL. Meropenem and continuous renal replacement therapy: in vitro permeability of 2 continuous renal replacement therapy membranes and influence of patient renal function on the pharmacokinetics in critically ill patients. *Clin Pharmacol* 2005; 45 (11): 1294-304.
37. Kuti JL, Nicolau DP. Derivation of meropenem dosage in patients receiving continuous veno-venous hemofiltration based on pharmacodynamic target attainment. *Chemotherapy* 2005; 51 (4): 211-6.
38. Krueger WA, Neeser G, Schuster H, Schroeder TH, Hoffmann E, Heining A, et al. Correlation of meropenem plasma levels with pharmacodynamic requirements in critically ill patients receiving continuous veno-venous hemofiltration. *Chemotherapy* 2003; 49 (6): 280-6.
39. Pérez Plasencia A, Soy D, Nicolas JM. Pharmacokinetic interaction between valproic acid and meropenem. *Med Clin (Barc)* 2004; 123 (1): 38-9.
40. Clause D, Declaire PY, Vanbinst R, Soyer A, Hantson P. Pharmacokinetic interaction between valproic acid and meropenem. *Intensive Care Med* 2005; 31 (9): 1293-4.
41. Sala Piñol F, Padullés Zamora N, Hidalgo Albert E, Clemente Bautista S, Cabañas Poy MJ, Oliveras Arenas M, et al. Pharmacokinetic interaction between valproic acid and meropenem. *An Pediatr (Barc)* 2006; 64 (1): 93-5.
42. Gu J, Huang Y. Effect of concomitant administration of meropenem and valproic acid in an elderly Chinese patient. *Am J Geriatr Pharmacother* 2009; 7 (1): 26-33.
43. Santucci M, Parmeggiani A, Riva R. Seizure worsening caused by decreased serum valproate during meropenem therapy. *J Child Neurol* 2005; 20 (5): 456-7.
44. Coves-Orts FJ, Borrás-Blasco J, Navarro-Ruiz A, Murcia-López A, Palacios-Ortega F. Acute seizures due to a probable interaction between valproic acid and meropenem. *Ann Pharmacother* 2005; 39 (3): 533-7.
45. Turnidge JD. The pharmacodynamics of beta-lactams. *Clin Infect Dis* 1998; 27(1): 10-22.
46. Craig WA, Ebert S, Watanabe Y. Differences in time above MIC (T>MIC) required for efficacy of beta-lactams in animal infection models. In: Program and abstracts of the 35th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Washington DC: American society for Microbiology.
47. Ong CT, Tessier PR, Li C, Nightingale CH, Nicolau DP. Comparative in vivo efficacy of meropenem, imipenem, and cefepime against *Pseudomonas aeruginosa* expressing MexA-MexB-OprM efflux pumps. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007; 57 (2): 153-61.

48. Mattoes HM, Kuti JL, Drusano GL, Nicolau DP. Optimizing antimicrobial pharmacodynamics: dosage strategies for meropenem. *Clin Ther* 2004; 26 (8): 1187-98.
49. DeRyke CA, Banevicius MA, Fan HW, Nicolau DP. Bactericidal activities of meropenem and ertapenem against extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in a neutropenic mouse thigh model. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51 (4): 1481-6.
50. Bustamante CI, Drusano GL, Tatem BA, Standiford HC. Postantibiotic effect of imipenem on *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 1984; 26 (5): 678-82.
51. Kotapati S, Kuti JL, Nightingale CH, Nicolau DP. Role of pharmacodynamics in designing dosage regimens for beta-lactams. *Conn Med* 2003; 67 (5): 265-8.
52. Kuti JL, Capitano B, Nicolau DP. Cost-effective approaches to the treatment of community-acquired pneumonia in the era of resistance. *Pharmacoeconomics* 2002; 20 (8): 513-28.
53. Craig WA, Ebert SC. Continuous infusion of beta-lactam antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36 (12): 2577-83.
54. Kuti JL, Maglio D, Nightingale CH, Nicolau DP. Economic benefit of a meropenem dosage strategy based on pharmacodynamic concepts. *Am J Health Syst Pharm* 2003; 60 (6): 565-8.
55. Bui KQ, Ambrose PG, Nicolau DP, Lapin CD, Nightingale CH, Quintiliani R. Pharmacokinetics of high-dose meropenem in adult cystic fibrosis patients. *Chemotherapy* 2001; 47 (3): 153-6.
56. Dandekar PK, Maglio D, Sutherland CA, Nightingale CH, Nicolau DP. Pharmacokinetics of meropenem 0.5 and 2 g every 8 hours as a 3-hour infusion. *Pharmacotherapy* 2003; 23 (8): 988-91.
57. Jaruratanasirikul S, Sriwiyajan S, Punyo J. Comparison of the pharmacodynamics of meropenem in patients with ventilator-associated pneumonia following administration by 3-hour infusion or bolus injection. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49 (4): 1337-9.
58. Bodey GP, Ketchel SJ, Rodriguez V. A randomized study of carbenicillin plus cefamandole or tobramycin in the treatment of febrile episodes in cancer patients. *Am J Med* 1979; 67 (4): 608-16.
59. Grant EM, Kuti JL, Nicolau DP, Nightingale C, Quintiliani R. Clinical efficacy and pharmacoeconomics of a continuous-infusion piperacillin-tazobactam program in a large community teaching hospital. *Pharmacotherapy* 2002; 22 (4): 471-83.
60. Thalhammer F, Traunmüller F, El Menyawi I, Frass M, Hollenstein UM, Locker GJ, et al. Continuous infusion versus intermittent administration of meropenem in critically ill patients. *J Antimicrob Chemother* 1999; 43 (4): 523-7.
61. Langgartner J, Vasold A, Glück T, Reng M, Kees F. Pharmacokinetics of meropenem during intermittent and continuous intravenous application in patients treated by continuous renal replacement therapy. *Intensive Care Med* 2008; 34 (6): 1091-6.
62. Roberts JA, Kirkpatrick CM, Roberts MS, Robertson TA, Dalley AJ, Lipman J. Meropenem dosing in critically ill patients with sepsis and without renal dysfunction: intermittent bolus versus continuous administration? Monte Carlo dosing simulations and subcutaneous tissue distribution. *J Antimicrob Chemother* 2009, Apr 27. [Epub ahead of print]
63. Zhanel GG, Simor AE, Vercaigne L, Mandell L. Imipenem and meropenem: Comparison of in vitro activity, pharmacokinetics, clinical trials and adverse effects. *Can J Infect Dis* 1998; 9 (4): 215-28.
64. Linden P. Safety profile of meropenem: an updated review of over 6,000 patients treated with meropenem. *Drug Saf* 2007; 30 (8): 657-68.
65. Norrby SR, Newell PA, Faulkner KL, Lesky W. Safety profile of meropenem: international clinical experience based on the first 3125 patients treated with meropenem. *J Antimicrob Chemother* 1995; 36 (Suppl A): 207-23.
66. Norrby SR, Gildon KM. Safety profile of meropenem: a review of nearly 5,000 patients treated with meropenem. *Scand J Infect Dis* 1999; 31 (1): 3-10.
67. Bergan T, Nord CE, Thorsteinsson SB. Effect of meropenem on the intestinal microflora. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1991; 10 (6): 524-7.
68. Norrby SR. Neurotoxicity of carbapenem antibiotics: consequences for their use in bacterial meningitis. *J Antimicrob Chemother* 2000; 45 (1): 5-7.
69. Norrby SR. Neurotoxicity of carbapenem antibacterials. *Drug Saf* 1996; 15 (2): 87-90.
70. Odio CM, Puig JR, Feris JM, Khan WN, Rodriguez WJ, McCracken GH Jr, et al. Prospective, randomized, investigator-blinded study of the efficacy and safety of meropenem vs. cefotaxime therapy in bacterial meningitis in children. Meropenem Meningitis Study Group. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18 (7): 581-90.
71. Prescott WA Jr, DePestel DD, Ellis JJ, Regal RE. Incidence of carbapenem-associated allergic-type reactions among patients with versus patients without a reported penicillin allergy. *Clin Infect Dis* 2004; 38 (8): 1102-7.
72. Mohr JF 3rd. Update on the efficacy and tolerability of meropenem in the treatment of serious bacterial infections. *Clin Infect Dis* 2008; 47 (Suppl 1): 41-51.