

# Indicaciones terapéuticas del Meropenem

Bianca S. Romero Martínez<sup>1</sup>, Bettina Sommer<sup>2</sup>, Héctor Solís Chagoyán<sup>3</sup>,  
Ruth Jaimez-Melgoza<sup>1</sup>, Luis M. Montaña<sup>1</sup>, Edgar Flores Soto<sup>1</sup>.

ISSN IMPRESO 2954-4327. ISSN ELECTRÓNICO 2992-7277  
<https://dx.doi.org/10.58713/rf.v1i2.2> Ciudad de México

## Resumen

Meropenem es un agente antibacteriano de amplio espectro de la familia de los carbapenémicos con actividad contra microorganismos gramnegativos, microorganismos grampositivos y anaerobios. Está indicado como tratamiento empírico previo a la identificación de organismos causales, o para la enfermedad generada por una o múltiples bacterias en adultos y niños con una amplia variedad de infecciones graves. No está indicado su uso en pacientes pediátricos menores de 3 meses.

Este antibiótico sólo debe utilizarse como agente de reserva cuando falla la terapia convencional o cuando se ha documentado resistencia a otros antibióticos y únicamente existen presentaciones farmacéuticas para aplicación parenteral.

## Palabras claves:

Meropenem, carbapenems, gramnegativos, grampositivos y anaerobios.

---

**1** Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, CDMX, México; biancasromero\_@hotmail.com (B.S.R-M.); jaimezruth@hotmail.com (R.J-M.); lmmr@unam.mx (L.M.M.); edgarfloressoto@yahoo.com.mx (E.F.S)

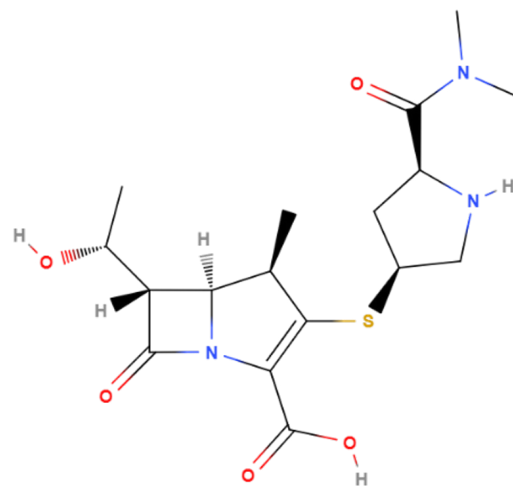
**2** Departamento de Investigación en Hiperreactividad Bronquial, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias "Ismael Cosío Villegas", CDMX, México; bsommerc@hotmail.com

**3** Subdirección de Investigaciones Clínicas, Instituto Nacional de Psiquiatría "Ramón de la Fuente Muñiz", CDMX, México; hecsolch@imp.edu.mx.

Autor de correspondencia. Facultad de Medicina, Departamento de Farmacología, UNAM.  
E-mail: edgarfloressoto@yahoo.com.mx ORCID: 0000-0003-2649-8751

## Introducción

Meropenem (Merrem®, Meronem®, MER), es un antibiótico carbapenémico caracterizados por tener un anillo  $\beta$ -lactámico que no corresponde a las penicilinas o las cefalosporinas (Figura 1) (1,2). La familia de los carbapenems derivada de la tienamicina, un compuesto producido por el patógeno del suelo denominado *Streptomyces catleya* (2,3). Los  $\beta$ -lactámicos tienen una larga historia de uso clínico por su eficacia y seguridad, dentro de estos los carbapenems poseen el espectro de actividad más amplio, con gran potencia contra los grampositivos, gramnegativos y enterobacterias (2). Además, los carbapenems son relativamente resistentes a la hidrólisis por la mayoría de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido (BLEE) y a las enterobacterias productoras de serina-betalactamasas (AmpC) (1,2,4). Desde el descubrimiento de la penicilina, los antibióticos han sido un aspecto esencial en el tratamiento de enfermedades infecciosas, pero el uso indiscriminado de los mismos ha llevado al desarrollo de cepas de microorganismos multidrogosresistentes (MDR, por sus siglas en inglés), y se prevé que para el 2055 serán causantes de más de 10 millones de muertes (5). Precisamente por el problema que representan a los MDR, los carbapenems, por su actividad frente a bacterias drogorresistentes, asumen un papel importante en el tratamiento de infecciones graves (4,5).



**Figura 1. Meropenem**  
(C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S. Peso Molecular 383.463)

## Clasificación

Los carbapenem son derivados de la tienamicina. El imipenem como el primer carbapenem establecido se unió a un grupo N-formimidol para estabilizar la molécula. Sin embargo, era rápidamente degradada por la enzima dehidropeptidasa (DHP-1) localizada en los túbulos renales proximales, y por ello su administración es acompañada por cilastatina, un inhibidor de la DHP-1 (6). El segundo carbapenémico desarrollado fue el meropenem que difiere del imipenem en que no es susceptible a la degradación de la DHP-1 y no requiere de ser administrado en conjunto con la cilastatina (tabla 1) (7).

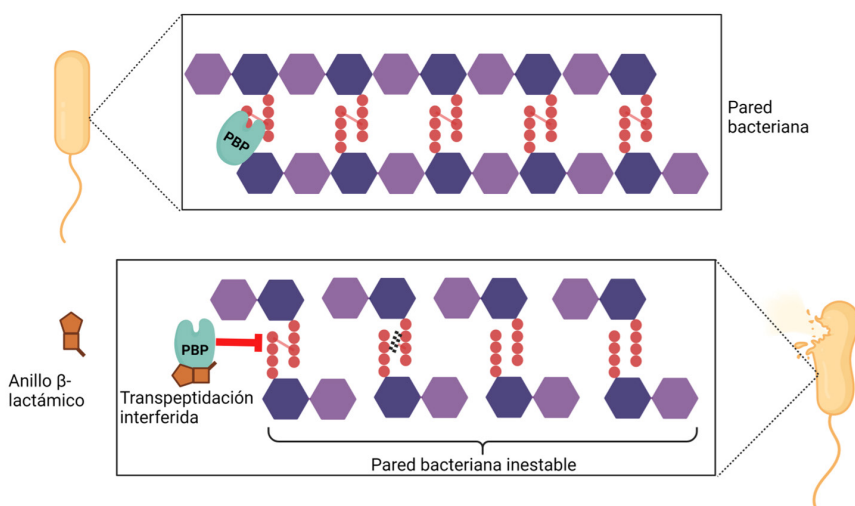
Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3
Actividad limitada contra bacilos gramnegativos no fermentadores, adecuado para infecciones adquiridas en la comunidad.	Activos contra bacilos gramnegativos no fermentadores, adecuado para infecciones nosocomiales.	Además del espectro del grupo 2, también es activo frente al <i>Staphylococcus aureus</i> resistente a la meticilina.
ertapenem y panipenem	<b>MEROPENEM</b> , imipenem, biapenem y doripenem	tomopenem

**Tabla 1.** Clasificación de carbapenems

## Mecanismo de acción

Meropenem y los carbapenems están dotados de amplio espectro y resistencia a las β-lactamasas, Son muy potentes contra bacterias gramnegativas y grampositivas (8,9). Algunas bacterias tienen una pared celular (PC) que las protege y los carbapenémicos impiden que las bacterias la formen. Esta acción está mediada por el transporte del fármaco al espacio periplásmico bacteriano en donde se une de modo covalente con las proteínas de unión de penicilina (PBPs por las siglas en inglés). Esta unión tiene mayor afinidad con las transpeptidasas PBP2, PBP3, PBP4 de *Escherichia coli* y *Pseudomonas aeruginosa*, así

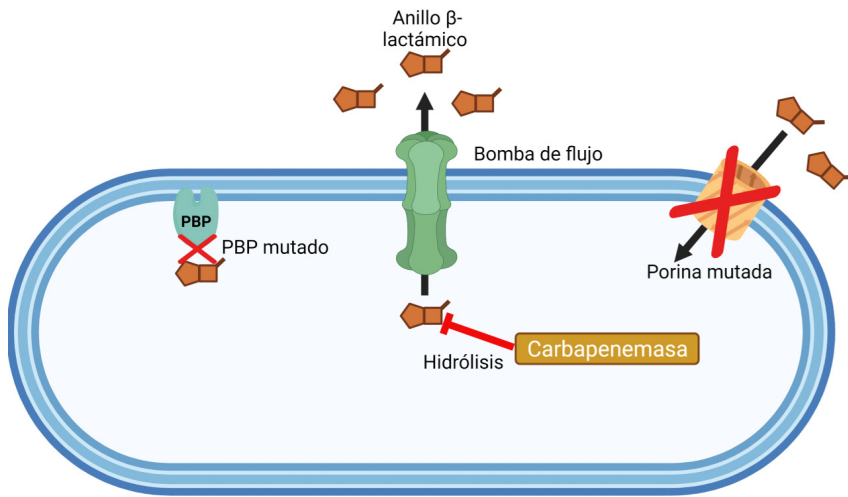
como PBP1, PBP2 y PBP4 de *Staphylococcus aureus* (9). La función catalítica de las PBPs es la de entrecruzar los peptidoglicanos para estabilizar las paredes celulares formadas durante los eventos de duplicación celular, en los que se requiere sintetizar y ensamblar los nuevos polímeros. El meropenem limita entonces la transpeptidación de los residuos D-alanina y L-lisina o ácido diaminopimélico de los peptidoglicanos y a través de este mecanismo se inhibe la estabilización de las paredes celulares bacterianas, lo que resulta en el control de su proliferación por lisis osmótica (Figura 2) (10).



**Figura 2. Mecanismo de acción del meropenem.**  
Abreviaciones. (PBP) proteínas de unión de penicilina

Los mecanismos bacterianos de resistencia pueden ser tanto intrínsecos como adquiridos, como por ejemplo enzimas β-lactamasas que hidrolizan el fármaco (carbapenemasas), la expulsión del fármaco mediante bombas de flujo, la resistencia mediada por porinas mutadas que restringen su permeabilidad y la modificación de los PBPs que disminuyen sensiblemente la eficacia de los

carbapenem (Figura 3) (10,11). Debido a que los carbapenémicos son estructuralmente similares a las penicilinas, las personas que sufren reacciones alérgicas a éstas también las presentarán contra los carbapenémicos (12). Poseen características que determinan las indicaciones de su uso clínico, aunque su espectro antimicrobial es muy parecido (12).



**Figura 3. Mecanismos de resistencia bacteriana.** Abreviaciones. (PBP) proteínas de unión de penicilina

## Farmacocinética

El meropenem no se absorbe oralmente, por lo que su administración es intravenosa (IV) (1,3,13). La actividad bactericida del meropenem es tiempo-dependiente, por lo que se requiere exponer al agente bacteriano a concentraciones efectivas durante suficiente tiempo. De manera que su relación farmacocinética/farmacodinamia (PK/PD) para alcanzar la eficacia es el porcentaje de la fracción de tiempo del intervalo entre dosis con el fármaco libre sobre la concentración mínima inhibitoria de la sepa bacteriana en cuestión (%fT>MIC) (13). La concentración máxima (Cmax) alcanzada con meropenem es dosis dependiente, observándose en pacientes sanos que una infusión IV de 30 minutos con una dosis de 500 mg y de 1 gr alcanza una Cmax de  $\approx 23 \mu\text{g/mL}$  y  $\approx 49 \mu\text{g/mL}$ , respectivamente (1). En una administración rápida en un bolo IV de 5 minutos la Cmax en dosis de 500 mg y 1 gr es de  $\approx 52 \mu\text{g/mL}$  y  $\approx 112 \mu\text{g/mL}$ , respectivamente (1).

La farmacocinética del meropenem después de su administración muestra un comportamiento biexponencial, con una fase rápida de distribución y una fase terminal de eliminación, donde en un paciente con función renal normal tiene

una vida media ( $t_{1/2}$ ) dentro de un rango de 0.94 a 1.11 horas (1,3). La distribución del meropenem es rápida y penetra la mayoría de los tejidos y fluidos inclusive atraviesa la barrera hematoencefálica y al espacio intersticial, y en pacientes sanos tiene un volumen de distribución aparente en un estado estable (Vdss) entre 12.5 y 20.7 L (1). El metabolismo del meropenem es primordialmente hepático, con un sólo metabolito bacteriológicamente inactivo, el ICI 213,689, que resulta de la hidrólisis de la unión de  $\beta$ -lactámico. Hasta un 60-80% del meropenem se encuentra presente en la orina de pacientes sanos después de 12 horas, con mínima excreción urinaria del fármaco después de este tiempo, y en el otro 15-25% restante se recupera al metabolito inactivo (3).

Cuando existe un declive en la filtración renal, ya sea patológico o asociado a la edad, se presentará una alteración en el aclaramiento plasmático del fármaco, reflejándose en una clara correlación entre el aclaramiento de creatinina plasmática y el aclaramiento plasmático del meropenem. En estudios realizados con pacientes con falla renal y sujetos sanos, los primeros presentan un aumento significativo del  $t_{1/2}$

terminal, el área bajo la curva (AUC) y la C<sub>max</sub> en relación con el daño renal (3,14,15). Es recomendado ajustar la dosis del meropenem según la filtración glomerular del paciente y mantener un monitoreo estricto.

Por el contrario, cuando ocurre circulación hiperdinámica en pacientes con choque séptico, existe un aumento en el aclaramiento renal del meropenem. En esta población de pacientes, existe el riesgo de estar por debajo de las concentraciones plasmáticas terapéuticas, no alcanzando la meta del PK/PD con un régimen terapéutico estándar, lo cual es de suma importancia en la actividad del meropenem. En un estudio valoraron a 11 pacientes con sobrecarga hídrica (FO) y 14 pacientes sin sobrecarga hídrica (NoFO). Se compararon estos dos grupos después de iniciar el tratamiento con 1g (n=3) ó 2 gr (n=22) de meropenem en una infusión IV de 3 horas cada 8 horas durante 3 días. Se tomaron en cuenta los valores del aclaramiento de meropenem (CL<sub>me</sub>), el volumen de distribución (V<sub>1</sub>) y el t<sub>1/2</sub>. Los pacientes del grupo FO tenían un CL<sub>me</sub> disminuido, un mayor V<sub>1</sub> y t<sub>1/2</sub> más larga en comparación a los pacientes NoFO. En pacientes con FO es necesario mantener un estricto monitoreo terapéutico del fármaco y realizar ajustes de dosis basados en la farmacocinética del meropenem para mantener concentraciones efectivas (13).

En la población pediátrica ≥2 años, la farmacocinética del meropenem es similar a aquella en pacientes adultos y se recomiendan dosis de 10-40 mg/kg. En pacientes entre 3 meses y 2 años, el t<sub>1/2</sub> está incrementado a 1.5 horas, y en pacientes <3 meses no está indicado el uso del meropenem (1). En aquellos pacientes con enfermedad hepática no se observan modificaciones en la farmacocinética del meropenem (1).

En pacientes con obesidad mórbida, aunque si presentan modificaciones en la farmacocinética incluyendo una menor C<sub>max</sub> y V<sub>d</sub> aumentado, el aumento en el t<sub>1/2</sub> compensa estos cambios, por lo que no hay influencia en la T > MIC, y no es necesario realizar modificaciones a la dosis (16).

## Reacciones adversas

El perfil de seguridad del meropenem está bien establecido, teniendo una buena tolerabilidad, con menores efectos sobre el sistema nervioso central como gastrointestinales comparado con el imipenem (1,4). El tratamiento con meropenem causa en alrededor del 20% de los pacientes efectos adversos leves como dolor abdominal, náuseas, diarrea, vómito, dolor de cabeza, prurito e inflamación del sitio de inyección (10). Una menor proporción de pacientes (1.5%) pueden presentar convulsiones, usualmente relacionadas con dosis altas (10). Al igual que otros β-lactámicos, el meropenem puede producir un aumento transitorio en los parámetros de pruebas de laboratorio, tales como en enzimas hepáticas (transaminasas, la fosfatasa alcalina y la deshidrogenasa láctica), un incremento en creatinina sérica y de urea sérica (6,17). También se han reportado algunos cambios hematológicos como la trombocitosis y eosinofilia (6). La administración del meropenem debería ser evitada en pacientes con un historial de hipersensibilidad a β-lactámicos (1,10).

## Lugar en la terapéutica

El amplio espectro de actividad del meropenem lo hace ideal para el tratamiento de infecciones nosocomiales graves de etiología desconocida (10). El uso de meropenem también está indicado

en casos de neumonía nosocomial y neumonía adquirida en la comunidad severa, infecciones del tracto urinario complicadas, infecciones intraabdominales complicadas, neutropenia febril, septicemia, infecciones de piel y tejidos blandos, infecciones ginecológicas, y fibrosis quística (4).

## **Meningitis bacteriana**

Meropenem intravenoso 120 mg/kg/día (hasta 6 g/día en adultos y niños con un peso  $\geq$  50 kg) ha mostrado una eficacia clínica y bacteriológica similar a la de las cefalosporinas cefotaxima y ceftriaxona en adultos y niños con meningitis bacteriana causada predominantemente por *S. pneumoniae*, *N. meningitidis* o *H. influenzae*. Se lograron respuestas clínicas en el 98 % de los pacientes que recibieron meropenem y la tasa de erradicación bacteriológica fue del 100 %. No se dispone de estudios comparativos con imipenem/cilastatina ya que esta combinación de fármacos no está autorizada para la meningitis bacteriana debido a estar asociada con una mayor incidencia de convulsiones. Los estudios de casos han informado de la eficacia de meropenem en el tratamiento de infecciones por pseudomonas resistentes a las cefalosporinas. Sin embargo, no se dispone de datos sobre el valor clínico del fármaco contra infecciones causadas por otros patógenos resistentes a los regímenes de tratamiento actuales (1,5,18).

## **Infecciones gastrointestinales**

Meropenem intravenoso 0.5 ó 1 g cada 8 horas mostró una eficacia clínica y bacteriológica similar a la de imipenem/cilastatina, clindamicina más tobramicina y cefotaxima más metronidazol en pacientes con infecciones gastrointestinales. Se

lograron respuestas clínicas (curación o mejoría) en 91 a 100 % de los pacientes después del tratamiento con meropenem (5).

## **Septicemia**

En pacientes con septicemia secundaria, el meropenem fue tan eficaz como la ceftazidima con o sin amikacina, con tasas de respuesta clínica al final del período del 92 % y del 94 % para los tratamientos respectivos (5).

## **Neutropenia Febril**

Bacterias gram positivos como los estafilococos y los estreptococos representan el 50% de las infecciones en pacientes con neutropenia, mientras que las enterobacterias también son frecuentes. Meropenem tiene actividad óptima contra estafilococos y estreptococos y muchas bacterias gramnegativas en comparación con ceftazidima, lo que sugiere el posible valor de meropenem en monoterapia empírica para infecciones en estos pacientes. En un estudio prospectivo aleatorizado que comparó ceftazidima y meropenem en niños neutropénicos febriles, el meropenem demostró ser más efectivo disminuyendo la duración de la fiebre (5).

## **Infecciones del tracto respiratorio**

Meropenem mostró mayor eficacia que las combinaciones de ceftazidima más amikacina o tobramicina en pacientes con neumonía nosocomial, con tasas de respuesta clínica al final del tratamiento (EOT) del 83% y 89% vs 66% y 72%.<sup>1</sup> Mientras que en pacientes con fibrosis quística, meropenem más tobramicina mejoraron la función pulmonar al EOT en pacientes con exacerbaciones agudas de la infección



en la misma medida que ceftazidima más tobramicina [cambio absoluto desde el valor inicial en el porcentaje de volumen espiratorio forzado al primer segundo de (5.1 a 13.8 %) y (6.1–11.1 %)] (1).

En otro estudio, la eficacia clínica de 0.5 a 3 g/día de meropenem por vía intravenosa o intramuscular fue similar a la de imipenem/cilastatina y ceftazidima con o sin un aminoglucósido en pacientes con infecciones del tracto respiratorio inferior. Asimismo, en un estudio reciente la tasa de respuesta clínica en pacientes con infecciones nosocomiales fue del 98 % y osciló entre el 93 y el 100 % en pacientes con infecciones adquiridas en la comunidad (1,5). Queda por establecer el valor clínico de meropenem contra infecciones en pacientes con fibrosis quística. Sin embargo, los estudios en un pequeño número de pacientes han demostrado eficacia en la reducción de la sepsis pulmonar similar a la mostrada por la ceftazidima (1,5,18).

## Infecciones del tracto urinario

El meropenem intravenoso o intramuscular de 0.5 a 1.5 g/día también fue eficaz en el tratamiento de infecciones urinarias complicadas y no complicadas, produciendo respuestas clínicas en el 79 al 97% de los pacientes. Los ensayos aleatorizados indicaron una eficacia generalmente similar a la de imipenem/cilastatina o ceftazidima, aunque un estudio señaló una tasa de respuesta clínica significativamente mayor para en meropenem en comparación a imipenem/cilastatina (97 versus 90 %;  $p < 0,05$ ) (1,5,18).

## Mecanismo de teratogénesis

No existen datos suficientes ya que los estudios son limitados para saber con exactitud los efectos del meropenem sobre el feto. En un modelo *ex vivo* que valoró sobre la perfusión en una placenta humana se demostró que existe un mínimo paso transplacentario de manera concentración-dependiente, por lo que debería limitar su uso en el embarazo. Aun así, las concentraciones del fármaco son muy pequeñas y no sería efectivo en el tratamiento de infecciones fetales (19). En un reporte de caso, se administró meropenem en una amniotomía continua en el tratamiento de ruptura prematura de membranas con colonización de bacterias MDR (20). Mediante el tratamiento se logró evitar el parto antes de las 28 semanas, sin signos de infección, y en el seguimiento no se observaron datos de deficiencia neurológica ni de desarrollo (20). Chimura y cols. también reportó que el tratamiento de meropenem de 1-2 gr IV por día en 14 pacientes no gestantes, 13 gestantes y 11 durante el puerperio no presentó efectos adversos o anomalías al finalizar el estudio (21). Contrario a los reportes anteriores, Esposito y cols. reportan un caso en donde una lactante con osteomielitis fue tratada con meropenem y sufrió alteraciones lipídicas, las cuales se revirtieron al discontinuar el tratamiento (22). Se ha observado que durante la lactancia el meropenem es excretado en la leche, aunque no se han reportado efectos secundarios durante su uso (23). La evidencia del perfil de seguridad del meropenem durante el periodo de gestación y lactancia aun es limitada y se requieren más estudios para corroborar su indicación, aunque podría ser una opción viable para el tratamiento de infecciones severas en la madre.

## Contraindicaciones

Reacción anafiláctica a los antibióticos betalactámicos e hipersensibilidad al meropenem o a cualquier componente del producto u otros fármacos de la misma clase (es decir, carbapenems) (24).

## Precauciones

Evitar el uso de probenecid, ácido valproico o divalproex sódico.

## Efectos adversos:

- **Dermatológico:** Se han observado reacciones adversas cutáneas graves, incluido el síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, reacción al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos, eritema multiforme y pustulosis exantemática aguda generalizada (25).
- **Gastrointestinal:** Se ha informado diarrea asociada a *Clostridium difficile*, que incluye desde diarrea leve hasta colitis fatal (24).
- **Inmunológicos:** Se han informado reacciones de hipersensibilidad, incluida la anafilaxia, con el uso de antibióticos betalactámicos, especialmente en pacientes con antecedentes de sensibilidad a múltiples alérgenos u otros antibióticos betalactámicos como penicilinas y cefalosporinas (24).
- **Neurológicos:** Se ha informado de convulsiones y otros efectos adversos del SNC, especialmente en pacientes con trastornos preexistentes del SNC, como lesiones cerebrales y antecedentes de convulsiones, medicamentos concomitantes con potencial convulsivo, meningitis bacteriana o compromiso de

la función renal. Se recomienda seguir de cerca las dosis recomendadas y continuar la terapia anticonvulsiva existente (24).

- **Renal:** Insuficiencia renal co CrCl 50 mL/min o menos, en ancianos: Se recomienda monitorización y ajustes de dosis para todos los casos (24).

Puede ser necesario reducir la dosis o discontinuar el tratamiento con meropenem si aparecen efectos adversos y considerar una alternativa (24).

## Financiamiento.

PAPIIT-DGAPA UNAM (IN204319, IN200522).  
L.M. Montaña  
CONACYT (137725) L.M. Montaña

## Conflicto de intereses.

Los autores declaran no tener conflictos de intereses



## Fuentes bibliograficas

- 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. doi: 10.2165/00003495-200868060-00006. PMID: 18416587.
- Papp-Wallace KM, Endimiani A, Taracila MA, Bonomo RA. Carbapenems: past, present, and future. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55(11):4943-60.
- Craig W. A. (1997). The pharmacology of meropenem, a new carbapenem antibiotic. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 24 Suppl 2, S266–S275. [https://doi.org/10.1093/clinids/24.supplement\\_2.s266](https://doi.org/10.1093/clinids/24.supplement_2.s266)
- Nicolau DP. Carbapenems: a potent class of antibiotics. *Expert Opin Pharmacother*. 2008 Jan;9(1):23-37. doi: 10.1517/14656566.9.1.23. PMID: 18076336.
- Raza A, Ngieng SC, Sime FB, Cabot PJ, Roberts JA, Popat A, Kumeria T, Falconer JR. Oral meropenem for superbugs: challenges and opportunities. *Drug Discov Today*. 2021 Feb;26(2):551-560. doi: 10.1016/j.drudis.2020.11.004. Epub 2020 Nov 13. PMID: 33197621.
- Zhanel GG, Wiebe R, Dilay L, et al. Comparative review of the carbapenems. *Drugs* 2007; 67 (7): 1027-52
- Merrem/Meronem<sup>TM</sup> (IV, 500mg, 1g): core data sheet. Astra Zeneca, 2006 Sep
- Shah PM. Parenteral carbapenems. *Clin Microbiol Infect*. 2008 Jan;14 Suppl 1:175-80. doi: 10.1111/j.1469-0691.2007.01868.x. Erratum in: *Clin Microbiol Infect*. 2008 May;14 Suppl 5:21-4. PMID: 18154543.
- Hurst M, Lamb HM. Meropenem: a review of its use in patients in intensive care. *Drugs*. 2000;59(3):653-80. doi: 10.2165/00003495-200059030-00016.
- Armstrong T, Fenn SJ, Hardie KR. JMM Profile: Carbapenems: a broad-spectrum antibiotic. *J Med Microbiol*. 2021;70(12):001462. doi: 10.1099/jmm.0.001462.
- Wright GD. Bacterial resistance to antibiotics: enzymatic degradation and modification. *Adv Drug Deliv Rev*. 2005;29;57(10):1451-70.
- Caruso C, Valluzzi RL, Colantuono S, Gaeta F, Romano A.  $\beta$ -Lactam Allergy and Cross-Reactivity: A Clinician's Guide to Selecting an Alternative Antibiotic. *J Asthma Allergy*. 2021; 14:31-46.
- Pařízková RČ, Martínková J, Havel E, Šafránek P, Kaška M, Astapenko D, Bezouška J, Chládek J, Černý V. Impact of cumulative fluid balance on the pharmacokinetics of extended infusion meropenem in critically ill patients with sepsis. *Crit Care*. 2021 Jul 17;25(1):251. doi: 10.1186/s13054-021-03680-9. PMID: 34274013; PMCID: PMC8285835.
- 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 Dec;36(12):2794-8. doi: 10.1128/AAC.36.12.2794. PMID: 1482147; PMCID: PMC245547.
- 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 Jul;36(7):1532-7. doi: 10.1128/AAC.36.7.1532. PMID: 1510451; PMCID: PMC191616.
- Simon P, Petroff D, Busse D, Heyne J, Girrbach F, Dietrich A, Kratzer A, Zeitlinger M, Kloft C, Kees F, Wrigge H, Dorn C. Meropenem Plasma and

- Interstitial Soft Tissue Concentrations in Obese and Nonobese Patients-A Controlled Clinical Trial. *Antibiotics (Basel)*. 2020 Dec 21;9(12):931. doi: 10.3390/antibiotics9120931. PMID: 33371322; PMCID: PMC7767385.
17. 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. doi: 10.1080/00365549950161808.
  18. Shah D, Narang M. Meropenem. *Indian Pediatr*. 2005 May;42(5):443-50. PMID: 15923690.
  19. Hnat M, Bawdon RE. Transfer of meropenem in the ex vivo human placenta perfusion model. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2005 Dec;13(4):223-7. doi: 10.1080/10647440500147992. PMID: 16338783; PMCID: PMC1784578.
  20. Tchirikov M, Ocker R, Seliger G, Chaoui K, Moritz S, Haase R. Treatment of mid-trimester preterm premature rupture of membranes (PPROM) with multi-resistant bacteria-colonized anhydramnion with continuous amnioinfusion and meropenem: a case report and literature review. *Arch Gynecol Obstet*. 2021 Nov 18:1-8. doi: 10.1007/s00404-021-06319-w. Epub ahead of print. PMID: 34791511; PMCID: PMC8598399.
  21. Chimura T, Murayama K, Oda T, Igarashi Y, Morisaki N, Hirayama T, Kihara K. [Clinical effects of meropenem on infectious diseases in obstetrics and gynecology]. *Jpn J Antibiot*. 2001 Jan;54(1):1-7. Japanese. PMID: 11268733.
  22. Esposito S, Pinzani R, Raffaelli G, Lucchi T, Agostoni C, Principi N. A young infant with transient severe hypertriglyceridemia temporarily associated with meropenem administration: A case report and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Sep;95(38):e4872. doi: 10.1097/MD.0000000000004872. PMID: 27661029; PMCID: PMC5044899.
  23. Sauberan JB, Bradley JS, Blumer J, Stellwagen LM. Transmission of meropenem in breast milk. *Pediatr Infect Dis J*. 2012 Aug;31(8):832-4. doi: 10.1097/INF.0b013e318256f4bf. PMID: 22544050.
  24. Product Information: MERREM(R) intravenous injection, meropenem intravenous injection. AstraZeneca Pharmaceuticals LP (per FDA), Wilmington, DE, 2013.
  25. Product Information: MERREM(R) IV intravenous injection, meropenem intravenous injection. AstraZeneca Pharmaceuticals LP (per FDA), Wilmington, DE, 2018.