



Pictured above: Neuron.

Guía para Profesionales Sanitarios sobre el tratamiento con ▼ Spravato® esketamina pulverizador nasal

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, es prioritaria la notificación de sospechas de reacciones adversas asociadas a este medicamento.

Información sobre prevención de riesgos autorizada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) - Febrero 2024

Disponible en la web de la AEMPS www.aemps.gob.es

Johnson & Johnson

Guía para profesionales sanitarios sobre el tratamiento con Spravato® (esketamina pulverizador nasal)

Índice

Introducción.....	3
Requisitos del centro sanitario para la administración de Spravato®	3
Afecciones que requieren una consideración específica	3
Monitorización de los pacientes antes y después de la administración de Spravato®	4
Final del periodo de monitorización	5
Estados disociativos y trastornos de la percepción transitorios	9
¿Qué se entiende por estados disociativos y trastornos de la percepción (disociación) transitorios?	9
¿Qué pacientes tienen riesgo de sufrir disociación?	10
Es importante revisar la historia clínica del paciente para evaluar un riesgo de disociación previo	10
¿Cómo evaluar y tratar la disociación?	11
Alteraciones del nivel de consciencia	15
¿Qué evidencia hay sobre las alteraciones del nivel de consciencia con Spravato®?	15
¿Qué pacientes tienen riesgo de sedación?	15
¿Qué aumenta el riesgo de sedación?	15
¿Cómo evaluar y tratar la sedación?	16
Aumento de la presión arterial	19
¿Qué evidencia hay sobre el aumento de la presión arterial con Spravato®?	19
¿Qué pacientes tienen riesgo de presentar un aumento de la presión arterial?	19
¿Cómo evaluar y vigilar el aumento de la presión arterial?	20
Abuso del medicamento	25
¿Qué evidencia hay sobre abuso del medicamento con Spravato®?	25
¿Cómo minimizar el riesgo de abuso del medicamento?	25
¿Qué pacientes tienen riesgo de abusar de este medicamento?	26
Sospechas de reacciones adversas.....	27
¿Cómo notificar sospechas de reacciones adversas a Spravato®?	29
Esquema temporal para la minimización de los riesgos	30
Referencias	32

Introducción

Lea esta guía junto con la ficha técnica (FT) del medicamento disponible en el Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS (CIMA): www.cima.aemps.es.

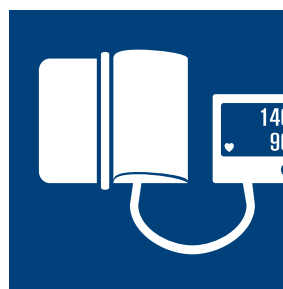
Esta guía proporciona información a los profesionales sanitarios sobre los riesgos asociados a la administración de Spravato®: estado dissociativo transitorio y trastorno de la percepción (disociación), alteración del nivel de consciencia (sedación), aumento de la presión arterial y abuso del medicamento y explica las medidas para minimizarlos y controlarlos.



Estados dissociativos y trastornos de la percepción transitorios



Alteración del nivel de consciencia



Aumento de la presión arterial



Abuso del medicamento

Indique al paciente, sus cuidadores y familiares cercanos, que deben leer la "guía para el paciente" adjunta para que conozcan mejor los riesgos que pueden aparecer con el tratamiento con Spravato®.

Requisitos del centro sanitario para la administración de Spravato®

- Equipamiento para monitorizar la presión arterial en el centro sanitario en el que se realiza la administración.
- Al tratar pacientes con enfermedades cardiovasculares o respiratorias de importancia clínica o inestables se debe disponer de un equipo de reanimación adecuado y de profesionales sanitarios con formación en reanimación cardiopulmonar¹.

Afecciones que requieren una consideración específica

- En pacientes con enfermedades cardiovasculares o respiratorias de relevancia clínica o inestables solo se debería iniciar el tratamiento con esketamina si los beneficios superan los riesgos. Los ejemplos de patologías a considerar son, entre otras¹:
 - insuficiencia pulmonar significativa, incluida enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
 - apnea del sueño con obesidad mórbida (IMC $\geq$ 35).
 - pacientes con bradiarritmias o taquiarritmias no controladas que causan inestabilidad hemodinámica.

- pacientes con antecedentes de infarto de miocardio. Estos pacientes deberán estar clínicamente estables y sin síntomas cardíacos antes de la administración.
- cardiopatía valvular hemodinámicamente significativa o insuficiencia cardíaca (clase III-IV de la *New York Heart Association*).
- Se sabe que los pacientes con antecedentes de episodios relacionados con suicidio o los que muestran un grado significativo de ideación suicida antes del inicio del tratamiento tienen un mayor riesgo de pensamientos suicidas o intentos de suicidio y será monitorizado de forma estrecha durante el tratamiento¹.

Monitorización de los pacientes antes y después de la administración de Spravato®

Antes de la administración

- Explique al paciente los posibles efectos secundarios que pueden aparecer, pero recuérdle que los síntomas se suelen aliviar con relativa rapidez.
- Es necesario medir la presión arterial de cada paciente y asegurarse de que está dentro de un intervalo seguro para la administración de Spravato®¹:
 - <140/90 mmHg para pacientes < 65 años de edad.
 - <150/90 mmHg para pacientes ≥ 65 años de edad.

Si la presión arterial está elevada deje al paciente reposar y vuelva a medir la presión arterial.

- Confirme que el paciente ha evitado¹:
 - Comer durante 2 horas.
 - Utilizar corticoesteroides o descongestivos administrados por vía nasal durante 1 hora.
 - Beber líquidos durante 30 minutos.
- Considerar en cada paciente los beneficios y riesgos antes de tomar la decisión de iniciar el tratamiento con Spravato®.

Después de la administración

En cada sesión de tratamiento un profesional sanitario con experiencia monitorizará la presión arterial de los pacientes tras la administración de Spravato®.

- Medir la presión arterial del paciente aproximadamente 40 minutos después de administrar la dosis completa de Spravato® (es decir, tras la administración del último pulverizador nasal) y, posteriormente, cuando esté clínicamente justificado¹.
 - Si la presión arterial está elevada se realizarán medidas con regularidad hasta que vuelva a niveles aceptables.
- Vigilancia estrecha de signos de disociación, sedación y depresión respiratoria en el paciente, así como cualquier otro evento adverso¹. La mayoría de los eventos adversos de los ensayos clínicos fueron transitorios y se resolvieron 1,5 horas después de la administración⁴.
- Los pacientes con enfermedades cardiovasculares o respiratorias clínicamente significativas o inestables precisan una vigilancia más estrecha¹.

- Las reacciones adversas observadas con más frecuencia en pacientes tratados con Spravato® fueron mareo (31%), disociación (27%), náuseas (27%), cefalea (23%), somnolencia (18%), disgeusia (18%), vértigo (16%), hipoestesia (11%), vómitos (11%) y un aumento de la presión arterial (10%)¹.
- Se debe monitorizar con mayor atención a adultos de edad avanzada (≥ 65 años de edad) ya que tienen más riesgo de caerse cuando comienzan a moverse después del tratamiento¹.

Final del periodo de monitorización

- En un ensayo clínico de fase 3 sobre DRT, el 93,2% de los pacientes estaban preparados para abandonar el centro 1,5 horas después de la administración de Spravato®, y después de 3 horas todos los pacientes estaban listos para salir del centro⁴.
- Debido a la posibilidad de que los pacientes presenten sedación, disociación y aumento de la presión arterial, deberán ser monitorizados por un profesional sanitario hasta que se considere que están clínicamente estables¹.
- El médico responsable del tratamiento con la ayuda del documento adjunto a esta Guía, que es la «Lista de comprobación para profesionales sanitarios», será quien decida el momento en el que el paciente se encuentra clínicamente estable.

Estados disociativos y trastornos de la percepción transitorios

► Estados disociativos y trastornos de la percepción transitorios

¿Qué se entiende por estados disociativos y trastornos de la percepción (disociación) transitorios?

La disociación describe un conjunto de experiencias* que pueden incluir: distorsiones transitorias del tiempo y el espacio, cambios en la percepción de lo que la gente siente, ve o escucha (por ejemplo, sonidos que se perciben más fuertes, colores que parecen más brillantes); o la sensación subjetiva de estar separado del entorno circundante o del propio cuerpo.

Algunos pacientes han descrito la experiencia de observar las cosas desde fuera de uno mismo. La disociación es un estado no psicótico. Hay quienes lo han descrito como una experiencia positiva o negativa, pero en los ensayos clínicos fue algo pasajero cuya intensidad generalmente se iba reduciendo después de la administración repetida de Spravato®¹.



*Incluye amnesia, despersonalización, desrealización y trastornos de la identidad⁸.



¿Qué pacientes tienen riesgo de sufrir disociación?

Es importante revisar la historia clínica del paciente para evaluar un riesgo de disociación previo

La disociación aparece con más frecuencia en pacientes con antecedentes de^{8,13}:

- Trastorno de estrés postraumático (TEPT)
- Maltrato o episodio traumático en la infancia
- Trastornos de la alimentación
- Abuso de sustancias (incluido el alcohol)
- Alexitimia
- Ansiedad y otros trastornos del estado de ánimo
- Tendencias suicidas

¿Cómo evaluar y tratar la disociación?

No existen guías específicas para el tratamiento de la disociación; sin embargo, los profesionales sanitarios que participaron en los ensayos clínicos de Spravato® consideraron útiles los siguientes pasos.

- Antes de la administración
 - Hágle saber al paciente que puede experimentar síntomas de disociación, pero recuérdle que deberían aliviarse con relativa rapidez, y que los pacientes que los presentaron, los describieron como experiencias tanto positivas como negativas.
 - Los pacientes deben estar en un entorno seguro, cómodo y tranquilo para la administración de Spravato®, para ello evitar las luces brillantes o demasiados estímulos a la vez puede ser de ayuda.
 - Puede sugerir al paciente que se centre en pensamientos agradables o que escuche música tranquila durante la sesión.
- Después de la administración
 - Identificar la disociación si prefiere síntomas o se comporta de forma acorde a esta.
 - Ofrezca apoyo y ayuda al paciente si expresa preocupación mientras experimenta la disociación.
 - Aunque la mayoría de los casos de disociación en los ensayos clínicos de Spravato® no precisaron intervención farmacológica^{6,7}, la prescripción de benzodiazepinas, en base a su criterio clínico, puede ser útil en pacientes con alto grado de ansiedad.
 - En caso de experiencias visuales disociativas puede ser útil aconsejar al paciente que no cierre los ojos.
 - Si el paciente presenta disociación hágle saber que sus síntomas deberían aliviarse con relativa rapidez.
 - Mantenga al paciente en observación hasta que esté clínicamente estable según su criterio.



Conducir un vehículo a motor o manejar maquinaria necesita una completa alerta mental y coordinación motora. Si los pacientes no están hospitalizados indíqueles que no deben conducir ni utilizar máquinas hasta el día siguiente después de la administración de Spravato®, tras un descanso adecuado.

Alteración del nivel de consciencia (sedación)

► Alteraciones del nivel de consciencia

¿Qué evidencia hay sobre las alteraciones del nivel de consciencia con Spravato®?

La expresión «alteraciones del nivel de consciencia» hace referencia a un espectro de síntomas que incluyen desde la sedación, pasando por un estado de consciencia alterado, fluctuación de la consciencia, nivel bajo de consciencia y pérdida de consciencia, hasta letargo, somnolencia, sopor y estupor¹⁴.



¿Qué aumenta el riesgo de sedación?

- Algunos medicamentos depresores del SNC, como benzodiazepinas u opioides, pueden aumentar la sedación. Si el paciente recibe estos medicamentos, se debe monitorizar de forma estrecha este evento después de la administración de Spravato®¹.
- El alcohol también puede aumentar la sedación¹; por tanto, aconseje a sus pacientes que eviten consumir alcohol durante el día previo y el posterior a la administración de Spravato®.
- Los pacientes con determinadas enfermedades pueden presentar un riesgo elevado de experimentar sedación y es preciso considerar dichos casos de forma meticulosa antes de iniciar el tratamiento con Spravato®. Consulte la sección titulada «Afecciones que requieren una consideración específica» en la página 3 para obtener más información.



Considere el beneficio y el riesgo individual del paciente antes de tomar la decisión de iniciar el tratamiento con Spravato®

¿Cómo evaluar y tratar la sedación?

- Antes de la administración
 - Tenga en cuenta la medicación concomitante del paciente y evalúe los beneficios y riesgos antes de iniciar el tratamiento con Spravato®.
 - Monitorice atentamente si alguno de los medicamentos que está tomando puede aumentar el riesgo de sedación.
 - Informe al paciente de que puede experimentar este evento, pero recuérdale que los síntomas deberían aliviarse con relativa rapidez.
 - Proporcione un entorno en el que el paciente se sienta seguro y protegido para la administración de este fármaco.
- Después de la administración
 - El paciente deberá ser monitorizado por un profesional sanitario después de la administración de Spravato®.
 - Por el riesgo de sedación se evaluará con regularidad la respuesta del paciente a estímulos.
 - En caso de que el paciente pierda el conocimiento, se le deberá monitorizar más estrechamente ante la posibilidad de depresión respiratoria y cambios en los parámetros hemodinámicos (véase la Figura 4 para más información).
 - Observe al paciente hasta que esté preparado para abandonar el centro según su criterio clínico.

Figura 4. ¿Qué hacer en caso de emergencia²⁰?



Aumento de la presión arterial

► Aumento de la presión arterial

¿Qué evidencia hay sobre el aumento de la presión arterial con Spravato®?

- La administración de Spravato® puede elevar la presión arterial de forma pasajera, con una duración aproximada de 1 a 2 horas¹.



¿Qué pacientes tienen riesgo de presentar un aumento de la presión arterial?

Contraindicaciones

Spravato® está contraindicado en pacientes en los que un aumento de la presión arterial o de la presión intracraneal suponga un riesgo grave¹, incluyendo:

- Pacientes con vasculopatía aneurismática (incluida la de vasos intracraneales, torácicos o de la aorta abdominal o de arterias periféricas).
- Pacientes con antecedentes de hemorragia intracerebral.
- Pacientes que hayan experimentado un episodio cardiovascular reciente (en las 6 últimas semanas), incluido un infarto de miocardio.

Es importante disponer de una anamnesis completa de todos los pacientes que puedan recibir este tratamiento para evaluar los beneficios y riesgos del tratamiento y el nivel de riesgo individual del aumento de la presión arterial.

Los pacientes con ciertas enfermedades pueden correr un mayor riesgo de sufrir un aumento de la presión arterial y necesitan una consideración específica antes de iniciar el tratamiento con Spravato®¹. Consulte el apartado «Afecciones que requieren una consideración específica», en la página 3 para obtener más información.

Adicionalmente, se debe vigilar de cerca la presión arterial cuando se utilice esketamina junto con otros psicoestimulantes (p. ej., anfetaminas, metilfenidato, modafinilo) u otros medicamentos que puedan aumentar la presión arterial (p. ej., derivados de xantinas, ergometrina, hormonas tiroideas, vasopresina o inhibidores de la monoaminoxidasa, como selegilina)¹.

¿Cómo evaluar y vigilar el aumento de la presión arterial?

Antes de la administración

- Se debe medir la presión arterial del paciente antes de la administración de Spravato®.
- Si la presión arterial de un paciente está elevada (véase la Figura 7 para los valores de referencia), vuelva a confirmar el valor de presión arterial obtenido.
- Si la presión arterial del paciente sigue elevada, considere cambio del estilo de vida o intervención farmacológica para reducirla antes de la administración de este fármaco.
- Tenga en cuenta la medicación concomitante del paciente y evalúe los beneficios y riesgos antes de decidir si se debe retrasar el tratamiento con Spravato®.

Después de la administración

- Se medirá la presión arterial aproximadamente 40 minutos después de la administración.

En caso de un aumento de presión arterial:

- Esperar un rato y volver a medirla (al menos antes del alta), para asegurarse de que vuelve a un nivel estable y aceptable.
- En caso necesario (por ejemplo, si la presión arterial permanece elevada durante más de 90 minutos), evalúe el caso junto con un especialista para valorar la necesidad de un antihipertensivo de acción corta, siempre bajo monitorización continua hasta que la presión arterial vuelva a niveles estables y aceptables. Puede encontrar más información sobre el tratamiento de la hipertensión en la guía de la *European Society of Cardiology* (ESC) (www.escardio.org).
- Si la presión arterial de un paciente permanece elevada, busque la asistencia de profesionales con experiencia en el tratamiento de la presión arterial.

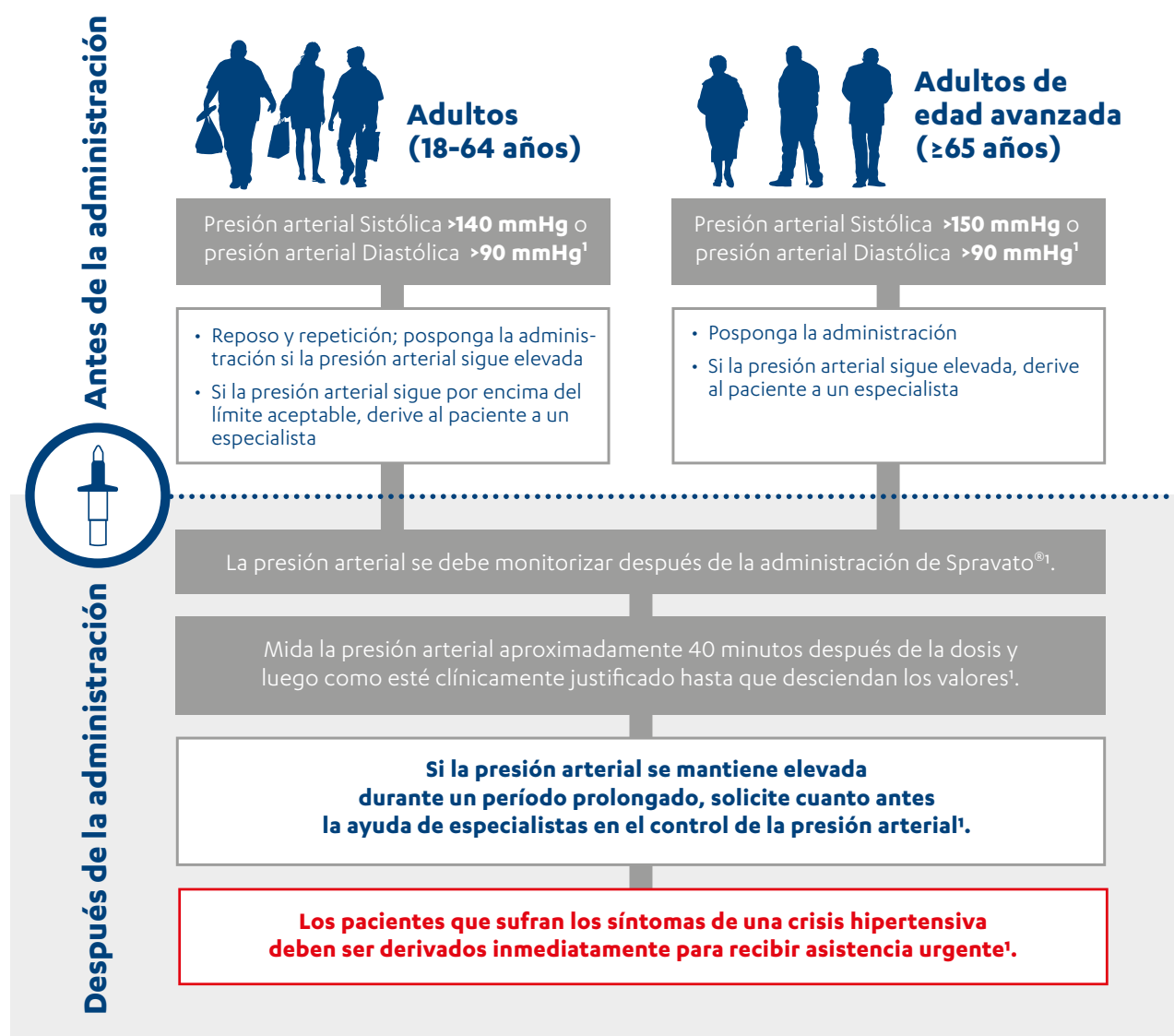
¿Cómo reconocer un episodio hipertensivo?

Monitoree la posible aparición de signos de un episodio hipertensivo, que pueden incluir²²:

- Cefalea
- Dolor torácico
- Dificultad para respirar
- Vértigo
- Náuseas

Derive a los pacientes con síntomas de crisis hipertensiva para una asistencia urgente inmediata.

Figura 7. Vigilancia y tratamiento del aumento de la presión arterial



Abuso del medicamento

► Abuso del medicamento

¿Qué evidencia hay sobre abuso del medicamento con Spravato®?

- Ketamina, mezcla racémica de arketamina y esketamina¹, tiene un potencial conocido de consumo como droga recreativa²³. Spravato® contiene esketamina y puede ser utilizado de forma abusiva y recreativa¹.
- Sin embargo, no hubo ninguna notificación de comportamientos de búsqueda de medicamentos (p. ej., solicitudes de modificaciones de la dosis y/o desvío de dispositivos) durante los ensayos clínicos de fase 3 en DRT²⁴.

¿Cómo minimizar el riesgo de abuso del medicamento?

- El potencial de abuso, uso indebido y uso inadecuado de Spravato® se minimiza gracias a que su administración se realiza solamente bajo la supervisión directa de un profesional sanitario¹.
- Spravato® solo se utiliza en el centro médico bajo la supervisión directa de un profesional sanitario; los pacientes no se pueden administrar este fármaco solos en sus casas.
 - En la mayoría de los países europeos Spravato® es un medicamento controlado con estrictos requisitos de suministro y adquisición.
 - El pulverizador nasal de un solo uso contiene el producto residual mínimo una vez utilizado y se debe desechar cuidadosamente de acuerdo con la normativa local.
- Spravato® se administra a dosis bajas y con poca frecuencia (28-84 mg dos veces a la semana en su fase de administración más frecuente, que se disminuye gradualmente a una vez cada 2 semanas)¹. Por el contrario, el uso recreativo de ketamina puede oscilar entre 10 y 250 mg entre los usuarios del medicamento con fines recreativos²⁵ y 4.000 mg entre aquellos que abusan del consumo de esta sustancia con frecuencia²⁶.

*Lista de comprobación de la abstinencia por el médico de 20 elementos (solo realizada en los ensayos clínicos en DRT debido a la breve duración de 4 semanas de los ensayos clínicos que respaldan la indicación de PE-TDM).



¿Qué pacientes tienen riesgo de abusar de este medicamento?

Evalúe cuidadosamente el riesgo de abuso o uso indebido de cada paciente antes de recetar Spravato®. Las personas con antecedentes de abuso o dependencia de drogas pueden presentar un mayor riesgo de abuso y uso indebido de este fármaco¹.

¿Cómo evaluar y vigilar la aparición de signos de abuso del medicamento?

- Monitoree de forma continua a los pacientes que reciben este tratamiento para detectar la aparición de comportamientos o situaciones que puedan sugerir el abuso o uso indebido de este fármaco, incluyendo comportamientos de búsqueda del medicamento.
- Los signos de abuso pueden incluir: intento de desviación (obtener más pulverizadores nasales), conducta de búsqueda del medicamento (solicitud de dosis más frecuentes o más altas de Spravato® sin necesidad terapéutica) y otros síntomas de necesidad imperiosa o abstinencia. Si los pacientes presentan cistitis intersticial, esto puede ser un signo de consumo abusivo de ketamina en la calle (no se observaron casos de cistitis intersticial relacionada con Spravato® en ninguno de los ensayos clínicos¹).
- Si se sospecha de abuso del medicamento, vigile los síntomas y acuda a los sistemas de ayuda y especialistas en abuso locales.

Sospecha reacciones adversas

► ¿Cómo notificar sospechas de reacciones adversas a Spravato®?

Se recuerda la importancia de notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente o del formulario electrónico disponible en <https://www.notificaRAM.es>

Esquema temporal para la minimización de los riesgos

Preparación	Antes de la administración
• Evalúe cuidadosamente a los pacientes aptos para el tratamiento teniendo en cuenta sus comorbilidades, medicamentos concomitantes y el riesgo individual para los cuatro riesgos identificados. • Comente al paciente los cuatro riesgos identificados y explíquele los síntomas que podría experimentar. • Aconseje al paciente que evite: - Comer durante las 2 horas previas. - Utilizar corticoesteroides o descongestivos administrados por vía nasal durante 1 hora antes. - Beber líquidos durante los 30 minutos previos. • Si el paciente no está hospitalizado, indíquele que debe planificar el traslado a su domicilio en transporte público o contar con alguien que le lleve a casa después de la administración de Spravato®	• Proporcione un entorno seguro y tranquilo para la administración de Spravato®. • Mida la presión arterial y asegúrese de que está dentro de los límites adecuados. • Asegúrese de que el paciente sabe cómo autoadministrarse Spravato®. • Confirme que antes de la administración de Spravato® el paciente ha evitado: - Comer durante 2 horas. - Utilizar corticoesteroides o descongestivos administrados por vía nasal durante 1 hora. - Beber líquidos durante 30 minutos.

Después de la administración

- Monitorice periódicamente al paciente para detectar eventos adversos.
- Mida la presión arterial del paciente aproximadamente 40 minutos después de la administración de la dosis y posteriormente cuando esté clínicamente justificado.

Final del periodo de monitorización

- Utilice la **“Lista de comprobación para profesionales sanitario”** adjunta para valorar si el paciente está clínicamente estable.
- Confirme que la presión arterial está dentro de los niveles adecuados.
- Si el paciente no está hospitalizado:
 - Asegúrese de que el paciente está clínicamente estable antes de que vuelva a su domicilio.
 - Compruebe cómo se siente el paciente antes de abandonar el centro sanitario.
 - Asegúrese de que el paciente tiene previsto volver a casa en transporte público o cuenta con otra persona le lleve a casa.



Conducir un vehículo a motor o manejar maquinaria necesita una completa atención mental y coordinación motora. Si los pacientes no están hospitalizados, indíqueles que no deben conducir ni utilizar máquinas hasta el día siguiente después de la administración de Spravato®, tras un descanso adecuado.

Referencias

1. Janssen Cilag International NV. Ficha técnica de Spravato® (esketamina). BORRADOR actualizado en diciembre de 2020. [FT pendiente de actualización y comprobación por los países antes de la finalización de los materiales locales].
2. Duman RS. F1000Research 2018; 7:F1000 Faculty Rev-659.
3. Molero P, et al. CNS Drugs 2018; 32:411–420.
4. Popova V, et al. Am J Psychiatry 2019; 176:428–438.
5. Wajs E, et al. J Clin Psychiatry 2020; 81:19m12891.
6. Janssen Cilag International NV. Data on file. RF-82796.
7. Fua S, et al. Poster presented at the American Psychiatric Nurses Association (APNA) 34th Annual Conference, Virtual Meeting. 30 September–4 October 2020.
8. Bremner JD, et al. J Trauma Stress 1998; 11:125–136.
9. Popova V, et al. Am J Psychiatry 2019; 176:428–438 (Supplementary info).
10. Fedgchin M, et al. Int J Neuropsychopharmacol 2019; 22:616–630.
11. Williamson D, et al. Poster 236. Poster presented at the Psych Congress 2018. Orlando, USA. 25–28 October 2018.
12. Williamson D, et al. Poster presented at The International Society for CNS Clinical Trials and Methodology (ISCTM) 2019 Annual Scientific Meeting. Washington, D.C., USA. 20 February 2019.
13. Maaranen P, et al. Aust N Z J Psychiatry 2005; 39:387–394.
14. Janssen Cilag International NV. Data on file. RF-82799.
15. Janssen. Esketamine FDA advisory committee presentation 2018. Disponible en: <https://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/PsychopharmacologicDrugsAdvisoryCommittee/UCM631430.pdf>. Último acceso en enero de 2021.
16. American society of Anesthesiologists. Continuum of depth of sedation: definition of general anesthesia and levels of sedation/analgesia 2014. Disponible en: <https://www.asahq.org/standards-and-guidelines/continuum-of-depth-of-sedation-definition-of-general-anesthesia-and-levels-of-sedationanalgesia>. Último acceso en enero de 2021.
17. Ochs-Ross R, et al. Am J Geriatr Psychiatry 2020; 28:121–141.
18. Fu D, et al. J Clin Psychiatry 2020;81: 19m13191.
19. Ionescu DF, et al. Int J Neuropsychopharmacol 2020; pyaa068.
20. Perkins GD, et al. Resuscitation 2015; 95:81–99.
21. Doherty T, et al. CNS Drugs 2020; 34:229–310.
22. Salkic S, et al. Mater Sociomed 2014; 26:12–16.
23. Liu Y, et al. Brain Res Bull 2016; 126:68–73.
24. Janssen Cilag International NV. Data on file. RF-76613.
25. Corazza O, et al. CNS Neurosci Ther 2013; 19:454–460.
26. Morgan CJA, et al. Addiction 2009; 105:121–133.

Puede descargar una versión electrónica de este material a través de los siguientes enlaces:

<https://www.janssenmedicalcloud.es/es-es/aemps-material-informativo-de-seguridad-pgr>
<https://cima.aemps.es/cima/materiales.do>

Johnson&Johnson

www.janssen.com/spain/