

LEYES, REGLAMENTOS, DECRETOS Y RESOLUCIONES DE ORDEN GENERAL

Núm. 44.524

Jueves 13 de Agosto de 2026

Página 1 de 7

Normas Generales

CVE 2851372

MINISTERIO DE SALUD

Instituto de Salud Pública

**MODIFICA FOLLETOS DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL Y AL PACIENTE,  
EN LA FORMA QUE SE INDICA, E INSTRUYE ACTUALIZAR PLAN DE MANEJO  
DE RIESGOS PARA LOS PRODUCTOS FARMACÉUTICOS QUE CONTIENEN  
VALPROATO, O SUS DERIVADOS, EN SU COMPOSICIÓN**

(Resolución)

Núm. 3.852 exenta.- Santiago, 31 de julio de 2026.

Vistos:

Estos antecedentes; los comunicados de la Agencia de Medicamentos de Reino Unido (MHRA) Valproate: reminder of current Pregnancy Prevention Programme requirements; information on new safety measures to be introduced in the coming months, del 12 de diciembre de 2022 y Valproate (Belvo, Convulex, Depakote, Dyzantil, Epilim, Epilim Chrono or Chronosphere, Episenta, Epival, and SyonellV): review by two specialists is required for initiating Valproate but not for male patients already taking Valproate, del 13 de febrero de 2025; el comunicado de la Agencia Francesa de Medicamentos (ASNM) Valproate et dérivés: risque potentiel de troubles neurodéveloppementaux chez les enfants dont le père a été traité dans les 3 mois qui précèdent la conception, actualizado el 16 de noviembre de 2023; los aspectos destacados de la reunión del Comité de Evaluación de Riesgos de Farmacovigilancia (PRAC, por sus siglas en inglés), del 8 al 11 de enero de 2024 de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), publicada el 12 de enero de 2024; el Boletín sobre Seguridad de Medicamentos de Uso Humano, de septiembre de 2024, comunicado de la Agencia de Medicamentos de Reino Unido (MHRA); el WHO pharmaceuticals newsletter N°1, 2025; el Informe Técnico de Seguridad N° 25-118, elaborado por la Sección Información de Medicamentos del Subdepartamento Farmacovigilancia relacionado con el principio activo valproato y sus derivados; el Signal assessment report on neurodevelopmental disorders with paternal exposure to valproate and related substances, publicado por la EMA el 11 de junio de 2026, y

Considerando

Primero: Que, el decreto con fuerza de ley N° 1, de 2005, del Ministerio de Salud, que fija el texto refundido, coordinado y sistematizado del decreto ley N° 2.763, de 1979, y de las leyes N° 18.933 y N° 18.469, establece, en su artículo 59, que es función de este Instituto ejercer las actividades relativas al control de calidad de medicamentos, alimentos de uso médico y demás productos sujetos a control sanitario. A su turno, de conformidad con lo dispuesto en el artículo 96 del Código Sanitario, el Instituto de Salud Pública de Chile es la autoridad encargada en todo el territorio nacional del control sanitario de los productos farmacéuticos, de los establecimientos del área y de fiscalizar el cumplimiento de las disposiciones que sobre esta materia se contienen en el citado Código y sus reglamentos.

Segundo: Que, en particular, el artículo 63 del decreto supremo 3, de 2010, del Ministerio de Salud, dispone que "Por resolución fundada del Instituto, de oficio o a petición del titular, podrán modificarse algunas de las menciones contenidas en la resolución del registro sanitario de una especialidad farmacéutica". A su turno, el artículo 64 del mismo reglamento estatuye que "El Instituto podrá exigir, mediante resolución fundada, realizar o exigir que dentro de un plazo definido se realicen las modificaciones del registro que sean necesarias para garantizar la calidad,

CVE 2851372

Director: Giovanni Calderón Bassi  
Sitio Web: www.diarioficial.cl

Mesa Central: 600 712 0001 Email: consultas@diarioficial.cl  
Dirección: Dr. Torres Boonen N°511, Providencia, Santiago, Chile.

Este documento ha sido firmado electrónicamente de acuerdo con la ley N°19.799 e incluye sellado de tiempo y firma electrónica avanzada. Para verificar la autenticidad de una representación impresa del mismo, ingrese este código en el sitio web www.diarioficial.cl

seguridad y eficacia en el uso de una o varias especialidades farmacéuticas, cuando mediante antecedentes científicos emanados de la Organización Mundial de la Salud, de organismos o entidades nacionales, internacionales o extranjeras o de su propia investigación, se forme la convicción que alguna de las condiciones de uso autorizadas presenta un riesgo en su seguridad y eficacia".

Por su parte, el artículo 71 del mismo decreto dispone -en su parte pertinente- que "el titular de registro sanitario es el responsable final de la seguridad y eficacia del medicamento. Sin perjuicio de las obligaciones específicas establecidas en atención a la naturaleza de cada especialidad farmacéutica, todo titular de registro sanitario estará obligado a: 5) Mantener actualizado el registro sanitario, con arreglo al estado de la ciencia y la técnica, especialmente en relación con los métodos de control de calidad, así como a la seguridad y la eficacia de la especialidad farmacéutica".

Por otro lado, la resolución exenta N° E140, de 9 de enero de 2026, establece directrices para aplicar mecanismos de confianza regulatoria en funciones del Subdepartamento Farmacovigilancia del Departamento Agencia Nacional de Medicamentos, estableciendo en su parte resolutive que "el citado Subdepartamento podrá aplicar el mecanismo de confianza en la toma de decisiones relacionadas a la identificación, difusión, mitigación y prevención de algún peligro o riesgo para la salud pública derivado del uso de medicamentos y/o en la constatación de una relación beneficio/riesgo desfavorable de un producto en particular. Como resultado de la aplicación del mecanismo, el Instituto podrá, entre otras medidas que contempla la ley y el reglamento, instruir la modificación de folletos de información, rótulos e indicaciones; publicar o disponer publicar notas informativas; solicitar estudios adicionales sobre eficacia o seguridad post-aprobación, y adoptar otras medidas de mitigación de riesgos como programas educativos, material informativo, condiciones particulares de dispensación".

Tercero: Que, el comunicado de la MHRA, de diciembre de 2022, recuerda los requisitos del Programa de Prevención del Embarazo implementado el año 2018, y proporciona información sobre las nuevas medidas de seguridad que se introducirán en los meses posteriores, asociados al uso de valproato, enfocadas a pacientes y prescriptores. El valproato tiene un alto potencial teratogénico. La exposición del feto al valproato durante el embarazo se asocia con un alto riesgo de malformaciones congénitas (11%) y trastornos del neurodesarrollo (30-40%), que pueden provocar discapacidad permanente. La evidencia disponible no permite identificar un periodo gestacional específico de riesgo, y no se puede descartar la posibilidad de que el riesgo de exposición al valproato se presente durante todo el embarazo. Debido a los graves riesgos para el feto asociados al uso de valproato durante el embarazo, la recomendación es que no se utilice valproato en niñas ni en mujeres en edad fértil, a menos que otros tratamientos sean ineficaces o no se toleren. La revisión también consideró datos sobre otros riesgos potenciales, incluyendo que, como se indica en la información actual del producto, el valproato puede afectar la fertilidad masculina, y existe cierta evidencia de que este efecto es reversible al suspender el tratamiento. Además, comunica que se está llevando a cabo un estudio retrospectivo sobre los resultados en bebés expuestos al valproato a través del uso paterno. Con todo lo anterior, el CHM recomienda que ningún paciente (hombre o mujer) menor de 55 años inicie el tratamiento con valproato a menos que dos especialistas consideren y documenten de forma independiente que no existe otro tratamiento eficaz o bien tolerado. Para los pacientes menores de 55 años que actualmente reciben valproato, dos especialistas deben considerar y documentar de forma independiente que no existe otro tratamiento eficaz o bien tolerado, o que los riesgos no son aplicables.

Cuarto: Que, la ANSM (Agencia Nacional Francesa para la Seguridad de los Medicamentos y Productos Sanitarios) informa, el año 2023, sobre un estudio que sugiere un mayor riesgo de trastornos del neurodesarrollo en niños cuyos padres fueron tratados con valproato o sus derivados, en los tres meses previos a la concepción, en comparación con padres tratados con otros fármacos antiepilépticos, como lamotrigina o levetiracetam. Este estudio presenta limitaciones que impiden extraer conclusiones definitivas en esa etapa, por lo que la agencia proporciona información a los hombres o varones adolescentes tratados con valproato o alguno de sus derivados y a los profesionales prescriptores.

Quinto: Que, en el comunicado de los Aspectos destacados de la reunión del Comité de Evaluación de Riesgos de Farmacovigilancia (PRAC, por sus siglas en inglés), efectuado del 8 al 11 de enero de 2024, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) informa sobre las medidas de precaución emitidas por el PRAC, para el tratamiento de pacientes varones con medicamentos que contienen valproato. Estas medidas buscan abordar un posible aumento del riesgo de trastornos del neurodesarrollo en niños nacidos de hombres tratados con valproato durante los tres meses previos a la concepción.

Sexto: Que, el Boletín sobre Seguridad de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), de septiembre de 2024, informa que se han notificado reacciones adversas cutáneas graves, como síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y DRESS, eritema multiforme y angioedema, en asociación con el tratamiento con valproato. Además, da cuenta de la importancia de informar a los pacientes sobre los signos y síntomas de estas manifestaciones cutáneas graves y vigilarlos estrechamente.

Séptimo: Que, el comunicado de la MHRA de 10 de junio de 2025, señala que los estudios han demostrado que el uso de valproato durante el embarazo se asocia con riesgos de defectos físicos en aproximadamente 1 de cada 9 bebés expuestos y trastornos del neurodesarrollo en aproximadamente 3-4 de cada 10 bebés cuando las madres usan valproato durante el embarazo. Existe un riesgo potencial mucho menor de trastornos del neurodesarrollo, en aproximadamente 5 de cada 100 bebés, cuando los padres toman valproato en los 3 meses previos a la concepción. Otros riesgos reproductivos del valproato en pacientes masculinos incluyen infertilidad en humanos y evidencia de toxicidad testicular en animales. Respecto de la revisión realizada por esa agencia, se indica que se mantiene la revisión por dos especialistas para todos los pacientes menores de 55 años que inicien tratamiento con valproato, pero que no será necesaria para los hombres que actualmente lo toman, ya que existen medidas suficientes para minimizar los riesgos en este grupo de pacientes, pero que esta situación debe mantenerse bajo revisión.

Octavo: Que, el WHO Pharmaceuticals Newsletter N°1, 2025, comunica que el Ministerio de Salud, Trabajo y Bienestar (MHLW) y la Administración de Alimentos y Medicamentos de Japón (PMDA) han anunciado la revisión de la información del producto de valproato para informar a los profesionales de la salud sobre el riesgo de trastornos del desarrollo neurológico en bebés/niños con exposición paterna al valproato.

Noveno: Que, los folletos de información son documentos destinados a informar a sus usuarios sobre una especialidad farmacéutica; a los profesionales de la salud legalmente habilitados con la finalidad de entregar los aspectos necesarios para prescribir o dispensar productos farmacéuticos, y a los pacientes, para asegurar su correcto. En este escenario, el decreto supremo N°3 del año 2010, señala que la modificación de los folletos debe ser exigida, mediante resolución fundada, por el Instituto de Salud Pública para garantizar la calidad, seguridad y eficacia en el uso de una o varias especialidades farmacéuticas, cuando existan antecedentes que formen convicción en la autoridad de que las condiciones de uso autorizadas presentan un riesgo en su seguridad y eficacia.

Décimo: Que, teniendo en cuenta la evidencia publicada recientemente por la EMA, mediante el Signal assessment report on neurodevelopmental disorders with paternal exposure to valproate and related substances, de fecha 11 de junio de 2026, el PRAC ha considerado que persiste la incertidumbre respecto al riesgo de trastornos del neurodesarrollo (TND) tras la exposición paterna al valproato durante el período de riesgo espermatogénico, por lo que este riesgo potencial sigue siendo importante. En general, se aprueba la propuesta del titular de la autorización de comercialización de mantener las medidas de precaución descritas en la información del producto y las medidas adicionales de minimización del riesgo. Se esperará el informe final del estudio PASS TANGO antes de considerar cualquier cambio importante en las medidas de minimización de riesgo vigentes, dada las diferencias de los resultados de los estudios disponibles. Sin embargo, es necesario actualizar la información del producto, ya que ésta solo describe los resultados del estudio PASS paterno, mientras que otros estudios (epidemiológicos) disponibles han mostrado resultados variables. Se considera importante reflejar esta información en el producto para garantizar la transparencia, asegurar que los profesionales sanitarios y los pacientes tengan acceso a información precisa y actualizada, y reconocer la totalidad de la evidencia disponible sobre este riesgo potencial. Las Medidas Adicionales de Mitigación de Riesgos (aRMM, por sus siglas en inglés), deben actualizarse en línea con la información del producto.

Décimo primero: Que, el Informe Técnico de Seguridad N°25-118, de fecha 1 de diciembre de 2025, elaborado por la Sección Información de Medicamentos del Subdepartamento Farmacovigilancia, determina en sus conclusiones que se requiere homologar el contenido de los folletos de información, paciente y profesional, considerando que no todos los folletos actualmente disponibles dan cuenta de la información de seguridad, recomendando incorporar el riesgo potencial de trastornos del neurodesarrollo, en advertencias/precauciones, e incluir las reacciones adversas dermatológicas graves en el apartado de reacciones adversas.

Décimo segundo: Que, la base de datos de sospechas de Reacciones Adversas a Medicamentos del Centro Nacional de Farmacovigilancia del ISP registra, desde enero de 2013 al 12 de julio de 2026, 4 notificaciones de Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), 3 Necrólisis Epidérmica Tóxica (NET), 3 eritema multiforme, 1 angioedema y 12 casos de Reacción a

fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESSS, por sus siglas en inglés), asociadas a ácido valproico. No obstante, ninguna notificación declara trastornos del neurodesarrollo asociado a valproato o sus derivados.

Décimo tercero: Que, debido a las consideraciones latamente explicadas, resulta necesario mandar a los titulares de registros sanitarios de los productos farmacéuticos que contienen valproato, o sus derivados, a modificar sus folletos en los términos que se dispondrá en lo resolutivo del presente instrumento.

Teniendo presente las disposiciones de los artículos 96° y 97° del Código Sanitario; los artículos 63°, 64°, 71°, 218°, 219° y 220° del decreto supremo N° 3 de 2010 del Ministerio de Salud; los artículos 59° letra b) y 61° letra b), del DFL N°1 de 2005; y la resolución 36, de 2024, de la Contraloría General de la República, y las facultades que me confiere el decreto exento N° 23, de 2024, del Ministerio de Salud, dicto la presente:

Resolución:

1. Establécese que los titulares de registros sanitarios de los productos farmacéuticos que contienen el principio activo valproato, o sus derivados, en cualquiera de sus presentaciones, deberán incluir en los folletos de información al profesional y al paciente, en cada caso, la información que se indica a continuación:

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Advertencias y precauciones

Información importante para los pacientes varones

Un estudio observacional retrospectivo sugiere un mayor riesgo de trastornos del neurodesarrollo (TND) en niños nacidos de hombres tratados con valproato en los 3 meses previos a la concepción, en comparación con los nacidos de hombres tratados con lamotrigina o levetiracetam. Sin embargo, otros estudios no sugieren un mayor riesgo de TND tras la exposición paterna al valproato. Por lo tanto, la evidencia disponible no es concluyente y el papel causal del valproato no se ha determinado. Como medida de precaución, los médicos prescriptores deben informar a los pacientes varones sobre este riesgo potencial y analizar la necesidad de considerar un método anticonceptivo eficaz, incluyendo el de la pareja femenina, mientras estén en tratamiento con valproato y durante al menos 3 meses después de su discontinuación.

Los pacientes varones no deben donar espermatozoides durante el tratamiento ni durante al menos 3 meses después de su discontinuación.

Los pacientes varones tratados con valproato deben ser evaluados periódicamente por su médico para determinar si el valproato sigue siendo el tratamiento más adecuado para el paciente. Para los pacientes varones que planean concebir un hijo, se deben considerar y discutir con ellos las alternativas de tratamiento adecuadas. Cada caso debe evaluarse individualmente.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Riesgo potencial de trastornos del neurodesarrollo en hijos de padres tratados con valproato en los 3 meses previos a la concepción.

Un estudio observacional retrospectivo realizado en 3 países nórdicos (Noruega, Dinamarca y Suecia) sugiere un mayor riesgo de trastornos del neurodesarrollo (TND) en niños (de 0 a 11 años) nacidos de varones tratados con valproato como monoterapia en los 3 meses previos a la concepción en comparación con los nacidos de varones tratados con lamotrigina o levetiracetam como monoterapia, con un hazard ratio (HR) ajustado de 1,50 (IC 95%: 1,09-2,07). El riesgo acumulado ajustado de TDN osciló entre el 4,0% y el 5,6% en el grupo de valproato frente al 2,3% y el 3,2% en el grupo combinado de lamotrigina/levetiracetam. Otros estudios observacionales poblacionales no mostraron un mayor riesgo de TND en niños nacidos de hombres tratados con valproato en monoterapia durante los 3-4 meses previos a la concepción, en comparación con hombres tratados con lamotrigina o levetiracetam en monoterapia.

Las diferencias en el diseño de los estudios, incluyendo el control de factores de confusión y la selección de la población, pueden contribuir a las diferencias en los resultados. Además, los datos disponibles sugieren que otros factores, además de la exposición al valproato, como enfermedades paternas subyacentes, pueden contribuir a la asociación observada. En general, la

evidencia sobre un mayor riesgo de TND en niños cuyos padres fueron tratados con valproato en los 3 meses previos a la concepción no se ha determinado, y el papel causal del valproato es incierto.

Como medida de precaución, los médicos prescriptores deben informar a los pacientes varones sobre este riesgo potencial y discutir la necesidad de considerar un método anticonceptivo eficaz, incluso para su pareja femenina, durante el tratamiento con valproato y durante al menos 3 meses después de su discontinuación. Los pacientes varones no deben donar esperma durante el tratamiento ni durante al menos 3 meses después de su discontinuación.

Los pacientes varones tratados con valproato deben ser evaluados periódicamente por el médico prescriptor para determinar si el valproato es el tratamiento más adecuado para ellos. En el caso de pacientes varones que planean concebir, se deben considerar y discutir con ellos las alternativas de tratamiento adecuadas. Cada caso debe evaluarse individualmente.

**Reacciones adversas cutáneas graves y angioedema**

Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves (RACG), como síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET) y reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (Síndrome de DRESS), eritema multiforme y angioedema, en asociación con el tratamiento con valproato. Se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas de manifestaciones cutáneas graves y monitorizarlos estrechamente. En caso de que se observen signos de RACG o angioedema, se necesita una evaluación rápida y se debe interrumpir el tratamiento si se confirma el diagnóstico de RACG o angioedema.

**Reacciones adversas**

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

- Poco frecuentes: angioedema
- Raras: necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, Síndrome DRESS (Síndrome de hipersensibilidad a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE**

**Advertencias y precauciones**

Información importante para los pacientes varones: Riesgos potenciales relacionados con el uso de valproato en los 3 meses previos a la concepción de un hijo.

Un estudio sugiere un posible riesgo de trastornos del movimiento y del desarrollo mental (problemas con el desarrollo en la infancia) en niños nacidos de padres tratados con valproato en los 3 meses previos a la concepción. En este estudio, en torno a 5 de cada 100 niños presentaban dichos trastornos cuando nacían de padres tratados con valproato, frente a unos 3 de cada 100 niños cuando nacían de padres tratados con lamotrigina o levetiracetam.

Otros estudios no sugirieron un mayor riesgo de trastornos del desarrollo (problemas en el desarrollo infantil temprano) en niños nacidos de padres tratados con valproato en los 3-4 meses previos a la concepción. En estos estudios, el riesgo fue similar al de los niños cuyos padres fueron tratados con lamotrigina o levetiracetam antes de la concepción.

Las diferencias en el diseño de estos estudios podrían explicar los resultados dispares. En general, se desconoce si el posible riesgo de trastornos del desarrollo infantil se debe al valproato en sí mismo o a otros factores, como la condición médica subyacente del padre.

Como medida de precaución, su médico le informará sobre:

- El riesgo potencial en los hijos nacidos de padres tratados con valproato.
- La necesidad de considerar un método anticonceptivo eficaz para usted y su pareja, durante el tratamiento y durante los 3 meses posteriores a su interrupción.
- La necesidad de consultar a su médico si planea concebir y antes de interrumpir el uso de anticonceptivos.
- La posibilidad de recibir otras alternativas terapéuticas, según su situación particular.

No done esperma mientras esté tomando valproato ni durante los 3 meses posteriores a su interrupción. Consulte con su médico si está pensando en tener un bebé.

Si su pareja queda embarazada mientras usted usaba valproato en los 3 meses previos a la concepción y tiene alguna duda, consulte con su médico. No interrumpa el tratamiento sin consultar con su médico. Si interrumpe el tratamiento, sus síntomas podrían empeorar.

Debe acudir a citas periódicas con su médico. Durante estas visitas, su médico le explicará las precauciones relacionadas con el uso de valproato y la posibilidad de otros tratamientos que pueden utilizarse para tratar su enfermedad, según su situación particular. Asegúrese de leer toda la información que le entregará su médico.

#### Reacciones adversas cutáneas graves y angioedema

Se han notificado reacciones cutáneas graves, como síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (Síndrome de DRESS), eritema multiforme y angioedema, en asociación con el tratamiento con valproato. Busque atención médica inmediatamente si nota alguno de los síntomas relacionados con estas reacciones cutáneas graves (ver reacciones adversas).

#### Reacciones adversas

##### Información importante para los pacientes varones

Un estudio sugiere un posible riesgo de trastornos del movimiento y del desarrollo mental (problemas en el desarrollo infantil temprano) en niños nacidos de padres tratados con valproato en los tres meses previos a la concepción. En este estudio, aproximadamente 5 de cada 100 niños presentaron dichos trastornos al nacer de padres tratados con valproato, en comparación con aproximadamente 3 de cada 100 niños nacidos de padres tratados con lamotrigina o levetiracetam (otros medicamentos que pueden utilizarse para tratar esta enfermedad). Sin embargo, el estudio tiene limitaciones y su tamaño no fue suficiente para determinar qué tipo específico de trastorno podrían desarrollar los niños.

Por ejemplo, a medida que el niño crece, pueden aparecer problemas con el desarrollo motor y mental, que pueden incluir:

- Problemas de movimiento
- Menor inteligencia que otros niños de su misma edad
- Deficiencias en las habilidades del habla y del lenguaje
- Autismo o trastornos del espectro autista
- Trastorno por Déficit de Atención y/o Hiperactividad.

Otros estudios no sugirieron un mayor riesgo de trastornos del neurodesarrollo (problemas en el desarrollo infantil temprano) en niños nacidos de padres tratados con valproato en los 3-4 meses previos a la concepción. En estos estudios, el riesgo fue similar al de los hijos de padres tratados con lamotrigina o levetiracetam antes de la concepción. Las diferencias en el diseño de estos estudios podrían explicar estas diferencias. En general, se desconoce si el posible riesgo de trastornos del desarrollo infantil se debe al valproato en sí o a otros factores, como la condición médica subyacente del padre.

##### Reacciones alérgicas que pueden manifestarse como:

- Ampollas con desprendimiento de la piel (ampollas, descamación o sangrado en cualquier parte de la piel (incluidos labios, ojos, boca, nariz, genitales, manos o pies) con o sin erupción, con síntomas a veces similares a los de la gripe como fiebre, escalofríos o dolor muscular - estos pueden ser signos de afecciones denominadas 'necrólisis epidérmica tóxica' o 'síndrome de Stevens Johnson'). Consulte inmediatamente en un servicio de urgencia.
- Inflamación de origen alérgico con presencia de ronchas dolorosas que causan picor, inflamación (frecuentemente alrededor de los ojos, los labios, la garganta y en algunas ocasiones en manos y pies), además de dificultad para respirar o tragar, estos pueden ser síntomas de "angioedema". Consulte inmediatamente en un servicio de urgencia.

2. Determinase que los titulares de los registros sanitarios de los productos farmacéuticos que contienen el principio activo valproato o sus derivados, en su composición, deberán, en caso que sus folletos no cumplan con lo instruido en el punto anterior, someter a la aprobación de este Instituto, la modificación de los folletos de información al profesional y al paciente que incluyan los aspectos señalados anteriormente, en un plazo que no exceda de 90 días hábiles, contados desde la fecha de publicación de esta resolución.

3. Instrúyese a los titulares de los registros sanitarios de los productos farmacéuticos que contienen el principio activo valproato o sus derivados, que deberán actualizar y enviar el Plan de Manejo de Riesgos (PMR), incorporando este riesgo potencial y las medidas para

minimizarlas, el cual deberá ajustarse a lo establecido en la resolución N° 3.496 de 2013 de este Instituto, dentro del plazo de 45 días hábiles a contar de la publicación de la presente resolución en el Diario Oficial, siendo necesaria su evaluación y actualización durante todo el ciclo de vida del producto farmacéutico, a medida que se disponga de nueva información.

4. Establécese que todo registro sanitario de producto farmacéutico que contenga el principio activo valproato en su composición, en cualquiera de sus derivados, que se conceda o sea solicitado con posterioridad a la publicación de la presente resolución, deberá cumplir con las exigencias establecidas en ésta.

Anótese, comuníquese y publíquese en el sitio web institucional [www.ispch.cl](http://www.ispch.cl), y su texto completo en el Diario Oficial.- Fresia Catterina Ferreccio Readí, Director, Instituto de Salud Pública de Chile.

