

## **FARMAKOKİNETİĞİN EZBERİNİ BOZAN BÜCÜRLER: "NANO İLAÇLAR"!**

**Prof Dr M. Zafer Gören**  
**Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi**  
**Tıbbi Farmakoloji Ab. Dalı**  
**Haydarpaşa, İstanbul**



Yaşadığımız şu günlerde teknoloji, hemen hemen her şeyin ufaltılmış versiyonunu kullanımımıza sürmektedir. Her şey o kadar küçülmekte ki, hatta bazı elektronik devrelerin yapımında moleküller ve bağları kullanılıyor ve boyutlar olabildiğince küçülüyor. Bu hızlı gelişmeden farmasötik teknoloji de nasibini almış, son yıllarda "nanofarmakoloji" ya da "nano ilaç" kavramları bilim dünyasına girmiştir. Bildiğimiz gibi ilaçlar zaten nano yapıya sahiptir, yani ilaç dediğimiz nesne, eninde sonunda bir moleküldür. Nano ilaç, kavramı ilacın daha da küçülmüş bir hali değildir. Yine ilaç molekülü, molekül olarak kalır. Tek fark, nano ilaçların vücuda nano kapsüller olarak sunulmasıdır. İlaçların başında oral ilaç uygulaması gelmektedir. Farmasötik şekiller oral yoldan uygulandığı zaman, gastrointestinal sistemde aside, enzimlere, safra tuzlarına, bakterilerin etkilerine maruz kalmaktadır. Hatta bazen, bağırsak hareketleri de uygulanan ilacın çoğunun emilmesine izin vermez. Hal böyle olunca, istenilen etkiyi oluşturmak için ilaç, mega dozlarda uygulanmakta ve bu dozlarda uygulanan ilaç molekülleri istenmeyen etkilerin ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Antibiyotik uygulaması sırasında patojen bakterileri hedeflerken normal florayı etkilemesine neden oluruz. Oysa ilaçları sadece etkilemesini istediğimiz bölgeye yönlendirebilmiş olsaydık, istenmeyen etkilerin görülmesini de engellemiş olacaktık.

Bazı farmasötik firmalar ilaç moleküllerini fosfolipidlerle kaplayarak yeni ilaç sunma yolu (delivery) geliştirmeye başlamışlardır. Bu şekilde geliştirilen bazı nanopartiküllerin anti-kanser ilaçlar olarak hayvan deneyleri ve faz denemeleri devam etmektedir. Nano ilaç geliştirme hızla devam etmektedir. Bu yollardan hazırlanan preparatlardan birisi de, mantarlardan elde edilen "fumagilin" isimli bir madde ile yapılmıştır. Fumagilin, anjiyogenezini inhibe etmekte, bundan dolayı kanserli dokunun gelişmesini engellemektedir. Fakat fumagilinin çok fazla nörotoksik etkileri bulunması, konvansiyonel ilaç uygulama yollarıyla kullanımını kısıtlamaktadır. Fumagilinin tümörlere hedeflendirilmesi için daha önce geliştirilen görüntüleme nanopartikül platformu kullanılmıştır. Bu şekilde geliştirilen

250 nm çapındaki bu nanopartiküllerin iki yüzü var: bir tarafı endotelial hücrelerin yüzeyindeki reseptöre doğru gitmekte, metalik komponenti olan diğere yüzü ise MRI'da görüntülemeyi sağlamakta. Arada ise inert bir materyal var. Nanopartikül vücuda enjekte edildiğinde vücutta sağlam olarak kapalı kalıyor, fakat tümördeki dokuya ulaştığında, preparatın birinci yüzündeki hedef moleküller, çoğalan endotelial hücrelerin yüzeyindeki proteinlerle kilitleyor. Hücrenin ve nanopartikülün fosfolipidi birleşince ilaç ve görüntüleme molekülleri açığa çıkıyor. North Carolina Üniversitesi Kimya Mühendisliği'nden Joseph DeSimone, bunu "Truva Atı"na benzetiyor. Tavşanlarda yapılan deneylerde de hiç nörotoksisite bulgularına rastlanmamış.

Farmasötik nano teknolojinin uygulama alanlarından biri de nano aşılar. Nano aşılar ise içinde patojenik organizmaları içeren soya fasulyesi yağı damlacıklarının suyla oluşturulmuş nanoemülsiyonlarından oluşmakta. Tıpkı kozmetik ürünlerde olduğu gibi nanoemülsiyonlar derideki porlardan geçebilmekte. Bu aşıları buruna sürmek çok kolay bir uygulama şekli. Bu aşılar burundan uygulandıkları için sadece kanda bağışıklık yanıtı oluşturmakla kalmıyor, mukozal bir direncin de gelişmesine neden oluyor. Özellikle HIV gibi tedavisi mümkün olmayan hastalıklarda genital mukozada replike olan virüsler mukozadaki reaksiyonla, kana girmeden engellenmiş oluyorlar. Bu şekilde canlı virüs aşısının uygulandığı çiçek aşısının da zorluklarının önüne geçilmiş oluyor.

Hiç şüphe yok ki, bu konuda yapılmış ve yapılacak olan çalışmalar ile yeni ilaçlar kullanıma girecek ve yeni nano ilaç kinetiği ile ilgili bilgi birikimi deneyimlerimize katılacaktır.

#### Temel Kaynaklar

- 1- <http://www.technologyreview.com/biomedicine/20552/page1/>
- 2- Sekhar M. Sonal M.Pharm. Nanomedicine: Promise Of The Future In Disease Management, The Internet Journal of Nanotechnology, 2008, 2(2).
- 3- Winter PM, Schmieder AH, Caruthers SD, Keene JL, Zhang H, Wickline SA, Lanza GM. Minute dosages of alpha(nu)beta3-targeted fumagillin nanoparticles impair Vx-2 tumor angiogenesis and development in rabbits. FASEB J. 2008 2(8):2758-67.

**AB, DAHA SIKI FARMAKOVİJİLAN S KURALLARINI KABUL ETTİ**  
**YENİ AB FARMAKOVİJİLAN DİREKTİFİ (2010/84/EU)**

**Doç. Dr. S. Ezgi GÜLMEZ**

**INSERM CIC 0005 Pharmaco-Epidémiologie, Service de Pharmacologie,  
Université de Bordeaux,  
Bordeaux, Fransa**



**Beşeri Tıbbi Ürünler Farmakovijilans Tüzüğü (EC No. 726/2004)  
ve 2001/83/EC Direktifindeki Değişiklikler**

Avrupa Parlamentosu ve Avrupa Birliğı (AB) Konseyi, 29 Kasım 2010 tarihinde, Beşeri Tıbbi Ürünler ile ilgili Farmakovijilans Direktifi'nde değişiklikler yapılmasını kabul etti. 15 Aralık 2010 tarihinde kabul edilen 2010/84/EU sayılı yeni Direktif, AB Resmi Gazetesi'nde 31 Aralık 2010 tarihinde yayımlandıktan 20 gün sonra yürürlüğe girdi.

Direktif, kendi iç hukuklarına aktarmaları amacıyla, Üye devletlere bazı yükümlülükler getiriyor: En geç 21 Temmuz 2012 tarihine kadar, Üye devletlerin yürürlüğe giren bu Direktif'e uyum sağlamak için gerekli yasal ve yönetsel düzenlemeleri kabul etmeleri ve yayımlamaları gerekiyor. 21 Temmuz 2012 tarihinden itibaren de, bu kuralları uygulamakla yükümlüler.

Yeni Direktif, üç parçadan oluşan bir "farmasötik paket" oluşturuyor ve 2001/83/EC sayılı Direktif ile 726/2004 sayılı tüzük değiştiriliyor. Öne çıkan önemli değişiklikler, kısaca, pazarlama sonrası güvenlilik ve etkililik çalışmalarına getirilen uyulması zorunlu yükümlülükler ile periyodik güvenlilik güncelleme raporlarını (PGGR) kapsıyor.

Yeni farmakovijilans mevzuatında göze çarpan ana değişiklikler şu başlıklar altında özetlenebilir:

**1) "Advers reaksiyonlar" yeni tanım (madde 1 [11])**

Yeni mevzuatta, advers reaksiyon (AR) tanımı şu şekilde değiştiriliyor: "Tıbbi bir ürüne zararlı ve istenmeyen biçimde verilen yanıt (a response to a medicinal product which is noxious and unintended)."

## **2) Risk yönetim sistemleri (*risk management systems*):**

Yeni mevzuatta madde 28'e eklenen b, c, d ve e bendlerinde, sırasıyla risk yönetim sistemleri, riks yönetim planı, farmakovijilans sistemi ve farmakovijilans sistemi ana dosyası tanımlanıyor.

Madde 11'e yeni eklenen alt paragrafa göre de, EC 726/2004 sayılı tüzüğün 23. maddesinde belirtilen listedeki beşeri tıbbi ürünlerin Kısa Ürün Bilgileri'nde (KÜB), önünde siyah bir sembol ile şu açıklama yer alacak: "Bu beşeri tıbbi ürün, ek izlemeye tabidir (This medicinal product is subject to additional monitoring)." Bu açıklamayı, Komisyon tarafından seçilecek uygun bir standart açıklayıcı cümle izleyecek.

## **3) Periyodik Güvenlik Güncelleme Raporları (*PGGR; Periodical Safety Update Reports- PSUR*) ve *Eudravigilance* Veritabanı:**

Madde 107' ye göre Pazarlama Yetki Sahipleri (PYS), AB üyesi devletlerde ve üçüncü dünya ülkelerinde meydana gelen bütün şüpheli ciddi AR'leri, bu bilgiye sahip oldukları günden başlayarak 15 gün içinde Eudravijilans' a elektronik ortamda bildirmek durumundalar. Ciddi olmayan AR'ler içinse, bu süre 90 gün olarak belirlenmiş. Ayrıca PYS, bildirdikleri raporlar üstünde bilgi toplamaya, bunları Eudravijilans' a bildirmeye ve güncellemeye devam edecekler. Yine PYS, olası duplikasyonları önlemek için, Avrupa İlaç Ajansı ve Üye devletlerle işbirliği içinde çalışacak.

Madde 107(3): 726/2004 sayılı düzenlemenin 27. maddesinde belirtilen listedeki aktif maddeleri içeren beşeri tıbbi ürünlerle ilgili AR'ler için, PYS, Eudravijilans veribankasına bildirim yapması gerekmeyecek. Ancak PYS, tüm diğer medikal literatürü izlemek ve herhangi bir şüpheli AR' yi rapor etmek durumunda.

Madde 107a(1): Üye devletler, "ulusal ilaç portalları" ya da benzer oluşumlar aracılığıyla, bütün şüpheli AR' lerin bildirilmesini sağlayacak. Bu da AB' nin, farmakovijilans ile ilgili konularda daha fazla saydamlık getirdiğini gösteriyor.

## **4) Ruhsatlama sonrası güvenlik çalışmaları (*Post Authorisation safety studies, PASS*) / Ruhsatlama sonrası etkinlik çalışmaları (*Post Authorisation Efficacy Studies, PAES*) (Madde 21a (f)):**

Yeni eklenen madde 21'in (a) bendine göre, yetkili makamlar, ürünün ruhsat alma aşamasında, PYS'den, ruhsatlama sonrası güvenlilik ve etkililik çalışmaları yapmasını isteyebilecek. Bu da, PYS'ye, pazarlama / ruhsat alma sonrasında etkinlik verilerini sunmakla yükümlü kılıyor.

## **Sonuç**

Kuşkusuz, farmakovijilans mevzuatında yapılan bu yeni düzenleme ve değişiklikleri, bu elektronik bültende uzun uzun, madde madde açıklayıp tartışmak olanaksız. Ancak, önemle vurgulanması gereken başlıca noktaları özetlemek olanaklıdır: AB, farmakovijilans sistemine daha sıkı bir takip getiriyor. Eudravijilans veribankası güçlendiriliyor, tüm şüpheli AR'lerin bildirilmesi öngörülüyor ve bunların kayıtlı tutulacağı bir tek bir referans haline getiriliyor. Bu verilerin, artık kamuya daha açık olması sağlanıyor.

## FARMAKOVİJİLANS DENETLEMESİ

**Dr. Bora Sever**



Türkiye’de farmakovijilans ile ilgili olarak Sağlık Bakanlığı tarafından yayınlanan Beşeri Tıbbi Ürünlerin Güvenliğinin İzlenmesi ve Değerlendirilmesi Hakkında Yönetmelik, 22 Mart 2005 tarihinde yürürlüğe girmiştir. Bu yönetmeliğe göre ruhsat/izin sahibinin, farmakovijilans çalışmalarını etkili bir şekilde izleyebilmesi için gerekli farmakovijilans sistemini kurması gerekmektedir. Avrupa Birliği’nde ise son yayınlanan Direktif’te (2010/84/EU) kişi ve toplum sağlığı açısından kullanılan tıbbi ürünlerle ilgili risk bilgilerinin (advers etkilerin) toplanacağı bir farmakovijilans sistemine atıfta bulunulmuştur. Volume 9A içinde ise (Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use) farmakovijilans sisteminin nasıl olması hakkında detaylı bilgiler verilmektedir.

Bir ilaç firmasında bahsedilen farmakovijilans sisteminin varlığı, yazılı prosedürler ile ortaya konur. Organizasyonun yapısı ve farmakovijilans alanındaki sorumluluk durumuna göre yazılı prosedürler kapsadıkları alan bakımından firmadan firmaya değişiklik gösterebilmekle birlikte genelde advers olay bildirim, periyodik raporlama, farmakovijilans ile ilgili kalifiye kişinin (Qualified Person Responsible for Pharmacovigilance) sorumlulukları, ilaç emniyeti değerlendirmesi, klinik çalışma ve farmakovijilans, eğitim, arşiv, kalite güvence vb. konular sistemin temellerini oluşturur. Farmakovijilans sisteminin işleyişi, etkinliği ve yönetmeliklere uyumu ise resmi kurumlarca yapılan denetlemeler ve/veya bağımsız firma ya da şirket içi yapılan yoklamalar ile anlaşılır. Avrupa Birliği içinde yapılacak denetlemeler gerekse de yoklamalar yine ilgili yönetmeliklerde tanımlanmıştır. Esasında farmakovijilans sisteminin yoklaması, sistemin parçası olan kalite güvence faaliyetlerinden biridir. Farmakovijilans yoklamaları klinik ilaç araştırmaları yoklamalarına benzerlik gösterse de uygulamada farklılıklar vardır. Bir sistem yoklaması olduğundan sistemin işleyişinin anlaşılması, dokümanların incelenmesi, sistemin yönetmeliklere uyumunun ortaya konması klinik ilaç araştırma yoklamaları kadar kolay olmamaktadır. Yine de kullanılan bazı yardımcı faktörler vardır. Örneğin, yoklamalarda sistem sahibinden çeşitli alanlarda hazırlanmış performans raporları istenebilir. Firmanın advers etkilerden haberdar olma ve bunları Bakanlık’a raporlama sürelerinin bir tabloda belirtilmesi, sistemin performansı hakkında

bilgi verecektir. Yoklama sonrası tespit edilen aksiyon planları da genelde klinik ilaç araştırmalarına göre uzun vadeli olur.

Avrupa Birliği içinde resmi kurumlarca ilaç firmalarına yapılan farmakovijilans denetimleri son yıllarda artış göstermiştir. İngiltere’de konuyla ilgili resmi kurum (Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency) 1 Temmuz 2009 ile 31 Mart 2010 tarihleri arasında toplam 68 denetleme gerçekleştirmiştir. Bu denetlemelerdeki temel amaç ise farmakovijilans ile ilgili olarak gerek İngiltere gerekse de Avrupa İlaç Ajansı (European Medicines Agency (EMA) tarafından ortaya konan usul ve esaslara ilaç firmalarının uyumunun gösterilmesidir. Hatta bu konuda Avrupa İlac Ajansı bir adım daha ileri giderek 15 Aralık 2010 tarihinde yayınlanan yeni direktifinde Avrupa Birliği içindeki her üye ülkenin farmakovijilans ile ilgili resmi kurumlarının kendi iç denetimlerini yaparak denetleme raporlarının 2013 yıl sonuna kadar Avrupa Komisyonu’na yollanmasını da şart koşmuştur. Türkiye’de ise 22 Mart 2005 tarihli yönetmelik Sağlık Bakanlığı’na ruhsat/izin sahibi, sağlık kurum/kuruluşları ve ilgili diğer kuruluşlardaki farmakovijilans faaliyetlerini denetleme sorumluluğunu vermiştir.

İlaç firmalarında farmakovijilans faaliyetleri firmaların organizasyon yapısına göre değişmekle beraber genelde ya ruhsat bölümüne bağlı ya da bağımsız bir departman olarak faaliyetlerini göstermektedir. Bilinenin aksine farmakovijilans faaliyetleri firma içinde yalnızca bir kişi ya da departmanın sorumluluğunda olmayıp şirketin diğer departmanlarıyla etkileşim içindedir. Bu nedenle farmakovijilans denetlemeleri/yoklamaları tüm şirketi kapsayan, içerik olarak oldukça zengin olan, bilgi ve tecrübe gerektiren, hem denetleyen hem de denetlenen açısından zor geçen bir süreçtir.

Farmakovijilans sisteminin firma içi etkileştiği gruplara ve sorumluluklarına bazı örnekler verecek olursak;

- Şirket alışanları: Herhangi bir şirket çalışanı herhangi bir anda şirkete ait bir ilaç hakkında advers etki bildirimi alabilir. Bu bildirimlerin toplanması ve gerekli kişi ya da departmana iletilmesi için şirket içindeki herkese temel farmakovijilans eğitimi verilmesi önerilmektedir.
- Medikal bilgi: Bu alanda çalışanların sorumlulukları şirketler arası farklılık gösterse de genelde literatür desteği, eğitimler, sunumlar, çeşitli organizasyonlar, şirket ağrı merkezi, ya da web sayfası yönetimi, şirkete gelen soru, istek ya da şikayetlere yanıt verme gibi çok geniş bir faaliyet alanıdır. Farmakovijilans ile etkileşimleri de çok önemlidir. Bu bölüme yukarıda bahsedilen çeşitli kaynaklardan gelen bildirimlerin

farmakovijilans departmanına iletilmesi yanında bu bölümün farmakovijilans grubu tarafından şirket ilaçlarının emniyet ve güvenliği hakkında sürekli bilgilendirilmesi ve eğitilmesi de önemlidir. Bu bölüm ilaçlara ait risk yönetim planlarına da dahil edilebilir.

- Satış ve Pazarlama: Advers etkilerin toplanmasında satış temsilcilerinin rolü çok önemlidir. Tanıtımını yaptıkları ilaçların güvenliği, advers etkilerin bildirilmesi, takibi vb. eğitimler şirket içi farmakovijilans siteminin önemli parçasını oluşturmaktadır.

- Ruhsat departmanı: Bu departman ile farmakovijilans departmanı arasındaki işbirliği çok önemlidir. Resmi kurumlarla yapılan şirket ilacının güvenliği ile ilgili yazışmalarda, ürünle ilgili risk yönetim planı geliştirilmesinde, prospektüs değişiklikleri, Periyodik Güvenlik Güncelleme Raporu hazırlanması ya da güncelleştirilmesi, ruhsat başvuruları, ilaç emniyeti ile ilgili acil durumlarda alınacak tedbirler gibi bir çok durumda iki departman birbiriyle sıkı bir işbirliği yapmaktadır. İşbirliği yapılan bu alanların yazılı prosedürlere dökülmesi önemlidir. Eksik prosedürler sistemin işleyişi hakkında soru işaretleri doğurmakta ve sistemin etkinliği denetleme ya da yoklamalarda anlaşılabilir. Standardizasyonun olmayışı şirket içi farklı uygulamalara yol açabileceği gibi, ilgili yönetmelik ile ilgili beklentiler de tam olarak yerine getirilemeyebilir. Denetleme raporlarında ruhsat alanında en çok göze çarpan konulardan birisi de bu eksik prosedürlerdir.

- Üretim: Ürün kalitesi ile ilgili şikayetler bazen advers etki bildirimini de içerebilir. Ürün kalite incelemeleri hem üretici hem de ürün ruhsat sahibi tarafından yılda en az bir kez yapılmalı ve bu mekanizma içine farmakovijilans alanı ile olabilecek etkileşimler de eklenmelidir.

- IT departmanı: Herhangi bir yangın, su basması vb. felaket durumlarında şirket bilgisayarlarında saklanan emniyet verilerinin nasıl kurtarılacağı gibi çeşitli senaryolar farmakovijilans departmanı ile konuşulup bir prosedür haline getirilmelidir.

- Hukuk departmanı: Farmakovijilans departmanı ile yakın çalışabileceği alanlar vardır. Örneğin, farmakovijilans ile ilgili gelişebilecek yasal olaylar dışında firmanın başka bir firma ile yapabileceği kontratların farmakovijilans yükümlülükleri bakımından incelenmesinde birlikte çalışabilirler.

- İnsan kaynakları: Farmakovijilans bölümüne şirket çalışanlarının listesini düzenli aralıklarla geçerek tüm şirket çalışanlarının eğitim almasını sağlayabilir.

- Klinik çalışmalar departmanı: Klinik çalışmalar tarafından yürütülen ruhsat öncesi ve sonrası her türlü çalışma ilaç emniyeti bakımından farmakovijilans departmanını



ilgilendirmektedir. Ciddi advers raporların karşılıklı paylaşımı, klinik araştırma sonrası raporların paylaşımı, sözleşmeli araştırma kuruluşlarıyla olan advers etki bilgi paylaşımı, şüpheli ciddi advers raporların hazırlanması gibi birçok alanda birlikte çalışılmaktadır.

Yukarıdaki örnekleri şirket operasyonları büyüdükçe arttırabiliriz. Personel eğitimi de çok daha önemli bir hale gelmektedir. Bu alandaki eğitimler arasında prosedür eğitimleri, şirket içi ve dışı eğitimler, farmakovijilans yönetmelikleri ile ilgili eğitimler, iş başı eğitimleri, veri tabanı eğitimleri vb. sayabiliriz.

Farmakovijilans departmanının tek başına sorumlu olduğu prosesler vardır. Örneğin, advers etkilerin firmalara spontan bildirimleri ile ilgili proseslerin incelenmesi farmakovijilans yoklamasının önemli alanlarından biridir. Denetleme ya da yoklamalarda genelde şu konulara bakılır:

1- Spontan bildirimlerin kaynakları: Kaynaklara şu örnekleri verebiliriz. Şirkete 24 saat boyunca gelen telefonlar, şirket web sayfası, medikal bilgiye ulaşarak gelen bir soru, ürün ile ilgili içinde advers etki bilgisi olan şikayet, satış temsilcilerine ulaşan bildirimler, Sağlık Bakanlığı'ndan gelen bilgiler, şirketin iş partnerlerinden gelen bildirimler vb. Bildirimlerin şirkete ulaşmasını takiben farmakovijilans departmanının prosedürleri devreye girer ve bildirimlerin analiz edilme süreci başlar.

2- Advers bildirimlerin şirket içi değerlendirilmesi: İlaç şirketleri bu konudaki sorumluluklarını yazılı olarak tarif etmek zorundadır. Örneğin, bildirim alındığı tarih, şirket içi sisteme kaydedilmesi, gerekirse kodlanması (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA), bildirim valide edilmesi (bir hasta, şüpheli ilaç, şüpheli bir reaksiyon, bildirim yapanın kimlik bilgileri), bildirim için gerekirse daha fazla bilgi toplanması (gebelik, aşırı doz, vb durumlar), bildirim değerlendirilmesi (ciddi advers etki kriterlerine uyup uymaması, prospektüs bilgilerinin bildirim yapılan advers etkileri içerip içermemesi gibi) advers etkinin Sağlık Bakanlığı'na bildirim, kalite kontrol adımları, arşivleme gibi aktiviteler.

3- Periyodik Güvenlik Güncelleme Raporu (PGGR): Bu raporlar ilaç firmaları tarafından hazırlanır ve ürünlerinin ruhsat sonrası dönemdeki güncel güvenlik bilgileri ile ürünün yarar ve risklerine dair bilimsel değerlendirme bilgilerini içerir. Yeni yayınlanan Avrupa Birliği Direktifi (15 Aralık 2010) PGGR konusunda da yeni düzenlemeler getirmiştir. Farmakovijilans denetleme ve yoklamalarında en sık sorunla karşılaşılan bir alandır. Konuyla ilgili bazı örnekler verecek olursak, raporlarda advers bildirimlerin eksikliği (ruhsat sonrası yapılan ilaç emniyet çalışmalarında bildirilen tüm ciddi advers etkilerin rapora eklenmemesi ya da klinik çalışmalarda araştırmacı tarafından ciddi advers etki

kabul edilen bildirimlerin eksikliği gibi), literatürde yayınlanmış çalışmaların belirtilmemesi, tabloların eksikliği, raporların zamanında ilgili resmi kurumlara iletilmemesi, raporda yazılan önerilerin hayata geçirilmemesi, raporun hazırlanmasında kalite kontrol basamaklarının olmayışı, PGGR geliştirilmesinde kullanılan kaynak dokümanların bulunmaması gibi durumlar sayılabilir.

Yukarıdaki bilgilendirme ile farmakovijilans denetleme ve yoklamalarına çok yüzeysel olarak değinilmiştir. Farmakovijilans ile ilgili lokal/global yönetmelikler sık sık güncellenmekte, farmakovijilans ile ilgili sistemler çok daha karmaşık bir hale gelmekte, farmakovijilans ile ilgili Yukarıdaki bilgilendirme ile farmakovijilans denetleme ve yoklamalarına çok yüzeysel olarak değinilmiştir. Farmakovijilans ile ilgili lokal/global yönetmelikler sık sık güncellenmekte, farmakovijilans ile ilgili sistemler çok daha karmaşık bir hale gelmekte, farmakovijilans ile ilgili bir çok aktivite sözleşmeli araştırma kuruluşları tarafından yapılmaktadır. Esasında tüm bu çabalar beşeri tıbbi ürünlerin yol açabileceği zararları mümkün olduğunca önceden tespit edip, gerekli önlemleri alabilmek içindir. Farmakovijilans denetleme ve yoklamaları da bu hedefe ulaşmada büyük sorumluluk taşımaktadır.