

TƏSDİQ EDİLMİŞDİR
Azərbaycan Respublikası
Səhiyyə Nazirliyi
Farmakoloji və Farmakopeya
Ekspert Şurasının sədri



E.M.Ağayev

18 Aprel 2022-ci il

Dərman vasitəsinin istifadəsi üzrə təlimat (xəstələr üçün)

▼ Bu dərman vasitəsinə xüsusi nəzarət olunmalıdır. Bu, yeni təhlükəsizlik məlumatlarını tez müəyyən etməyə imkan verəcəkdir. Tibb işçilərindən hər hansı şübhəli əlavə təsir barədə məlumat vermələri xahiş olunur. Dərman vasitəsinin əlavə təsirləri barədə məlumatların bildirilməsi hissəsinə baxın.

Bu dərmanı istifadə etməyə başlamazdan əvvəl bu içlik vərəqəsini diqqətlə oxuyun, çünki burada Sizin üçün mühüm məlumatlar vardır.

- *Bu içlik vərəqəsini atmayın. Daha sonra onu təkrar oxumağınız lazım gələ bilər.*
- *Əgər əlavə suallarınız olarsa, lütfən, həkiminizə və ya əczaçıya müraciət edin.*
- *Bu dərman şəxsən Sizin üçün təyin edilmişdir, onu başqalarına verməyin.*
- *Bu dərmandan istifadə müddətində həkimə və ya xəstəxanaya getsəniz, həkiminizə bu dərmandan istifadə etdiyiniz barədə məlumat verin.*
- *Bu içlik vərəqədə yazılanlara dəqiq əməl edin. Dərmanın Sizin üçün tövsiyə olunan dozasından yüksək və ya aşağı doza istifadə etməyin.*

LORENTA 90 mq örtüklü tabletlər
LORENTA

Beynəlxalq patentləşdirilməmiş adı: Ticagrelor

Tərkibi

Təsiredici maddə: 1 tabletin tərkibində 90 mq tikagrelor vardır.

Köməkçi maddələr: mannitol, mikrokristallik sellüloza, natrium kroskarmelloza, hidroksipropilmetil-sellüloza E5-LV, kolloidal silisium dioksid, natrium stearilfumarat, HPMC 2910/Hipromelloza, titan dioksid (E171), sarı dəmir oksidi (E172), polietilenqlikol.

Təsviri

LORENTA, dəyirmi, iki tərəfi qabarıq, xardal rəngli örtüklü tabletlərdir.

Farmakoterapevtik qrupu

Trombositlərin aqreqasiyasının inhibitoru (heparin istisna olmaqla)

ATC kodu: B01AC24.

Farmakoloji xüsusiyyətləri

Təsir mexanizmi

LORENTA-nın tərkibində ADF vasitəçiliyi ilə P2Y₁₂-dən asılı trombositlərin aktivləşməsinin və aqreqasiyasının qarşısını alan, oral, birbaşa təsir göstərən, selektiv P2Y₁₂ reseptor antaqonisti olan siklopentiltiazolopirimidinlər (CPTP) kimyəvi sinfinin üzvü olan tikaqrelor var. Tikaqrelor ADF ilə bağlanmanın qarşısını almır, lakin P2Y₁₂ reseptoru ilə bağlandıqda ADF ilə induksiya olunmuş siqnalın ötürülməsinin qarşısını alır. Trombositlər aterosklerotik xəstəliyin trombotik ağırlaşmalarının

başlanmasında və ya inkişafında iştirak etdiyindən, trombosit funksiyasının inhibisiyasının ölüm, MI və ya insult kimi ürək damar hadisələri riskini azaltdığı göstərilmişdir.

Tikaqrelor eyni zamanda tarazlaşdırıcı nukleozid daşıyıcı-1-i (ENT-1) inhibisiya edərək yerli endogen adenozin səviyyələrini artırır.

Tikaqrelorun sağlam şəxslərdə və KKS (kəskin koronar sindrom) olan xəstələrdə adenozinin səbəb olduğu aşağıdakı təsirləri artırdığı qeyd olunur: vazodilatasiya (sağlam könüllülərdə və KKS olan xəstələrdə koronar qan axınının artması ilə ölçülür; baş ağrısı), trombositlərin funksiyasının inhibisiyası (*in vitro* şəraitdə insan qanında) və təngnəfəslik. Bununla belə, adenozinin artması ilə klinik nəticələr (məsələn, xəstələnmə - ölüm halları) arasında əlaqə aydınlaşdırılmamışdır.

Farmakodinamikası

Təsirin başlanğıcı

AST (asetilsalisil turşusu) qəbul edən stabil koronar arteriya xəstəliyi (KAX) olan xəstələrdə tikaqrelorun farmakoloji təsirin sürətlə başlanması müşahidə olunur, bunu 180 mq yükləyici dozada tikaqrelorun qəbulundan 0,5 saat sonra trombositlərin aqreqasiyasının inhibisiyasının (TAİ) təqribən 41% olması nümayiş etdirir. Dozanın qəbulundan 2-4 saat sonra TAİ maksimum 89%-ə çatır və 2-8 saat ərzində bu təsir saxlanılır. Xəstələrin 90%-də dozanın qəbulundan 2 saat sonra TAİ >70% təşkil edir.

Təsirin dəyişməsi

Əgər aorto-koronar şuntlama planlaşdırılırsa, tikaqrelorun istifadəsi əməliyyatdan əvvəl 96 saatdan az müddətdə dayandırılırsa klopidogrellə müqayisədə, qanaxma riski daha yüksək olur.

Digər preparat ilə müalicəyə keçid haqqında məlumat

75 mq klopidogrellə müalicədən gündə iki dəfə 90 mq tikaqrelorla müalicəyə keçid mütləq TAİ-ni 26,4% artırır, tikagrelorla müalicədən klopidogrellə müalicəyə keçid zamanı isə mütləq TAİ 24,5% azalır. Xəstələr antitrombotik effektdə heç bir təsir olmadan klopidogrelə tikagrelorla müalicəyə keçirilə bilər.

Klinik effektivlik və təhlükəsizlik

Tikaqrelorun effektivliyi və təhlükəsizliyinə dair klinik dəlillər 3-cü fazada aparılan 2 tədqiqat zamanı əldə olunmuşdur:

- PLATO [trombositlərin inhibisiyası və xəstələrdən alınan nəticələr] tədqiqatı, hər ikisi AST (asetilsalisil turşusu) və digər standart terapiya ilə kombinasiyada istifadə olunduqda, klopidogrel və tikagrelorun müqayisəsi
- PEGASUS TIMI-54 [Kəskin Koronar Sindrom riski yüksək olan xəstələrdə ikincili trombotik hadisələrin Tikagrelorla profilaktikası] tədqiqatı, yalnız AST ilə müalicə ilə, AST və tikagrelor kombinasiyası ilə müalicənin müqayisəsi.

PLATO tədqiqatı (Kəskin Koronar Sindromlar)

PLATO tədqiqatına qeyri-stabil stenokardiya (QSS), ST yüksəlişi olmayan miokard infarktı (NSTEMI) və ya ST yüksəlişi olan miokard infarktı (STEMI) simptomlarının başlanmasından sonra 24 saat ərzində müraciət edən və ilkin olaraq dərman müalicəsi və ya perkutan koronar müdaxilə (PCI) və aorto-koronar şuntlama ilə müalicə olunan 18,624 xəstə daxil edilmişdir.

Klinik effektivlik

Gündəlik olaraq AST qəbulu fonunda gündə iki dəfə 90 mq tikagrelorun istifadəsi kardiovaskulyar ölüm, miokard infarktı və ya insultun kombinasiyalı son nəqtəsinin qarşısının alınmasında gündə 75 mq dozada klopidogrelə üstün olduğu nümayiş olunmuşdur. Xəstələr 300 mq yükləmə dozasında klopidogrel (əgər PCI varsa 600 mq mümkündür) və ya 180 mq yükləmə dozasında tikaqrelor almışdılar.

Nəticə erkən ortaya çıxmışdır (30 gün ərzində mütləq riskin azaldılması [ARR] 0,6% və nisbi riskin azaldılması [RRR] 12%), müalicə effekti 12 ay ərzində sabit qalmışdır, ARR ildə 1,9%, RRR 16% olmuşdur. Bu, xəstələrin 12 ay ərzində gündə iki dəfə 90 mq tikagrelorla müalicə almasının məqsədəuyğun olduğunu göstərir. KKS sindromu olan 54 xəstənin klopidogrel əvəzinə tikaqrelorla müalicəsi 1 aterotrombotik hadisənin qarşısını alacaq; 91 xəstənin müalicəsi 1 kardiovaskulyar ölümün qarşısını alacaq (bax Şəkil 1 və Cədvəl 4).

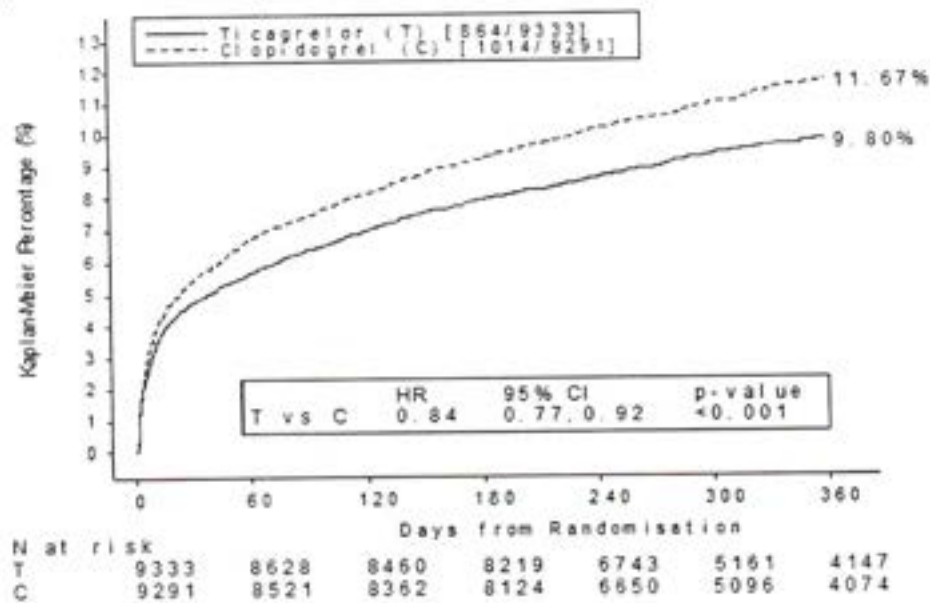
Tikaqrelorla müalicənin klopidogrellə müalicədən üstünlüyü müxtəlif qruplarda müşahidə olunur, buraya çəkiyə, cinsə, anamnezdə şəkərli diabet olmasına, tranzitor işemik həmlə və ya qeyri-hemorragik insult və revaskulyarizasiyaya; heparinlər, GpIIb/IIIa inhibitorları və proton pompasının inhibitorları ilə müalicəyə görə; son diaqnoza (STEMI, NSTEMI və ya QSS) görə; randomizasiya zamanı seçilən müalicə üsuluna (invaziv və ya dərman müalicəsi) görə bölünən qruplar aiddir.

Regiondan asılı olaraq, klinik əhəmiyyəti az olan qarşılıqlı təsir müşahidə olunmuşdur, bu zaman ilkin son nöqtə üçün risk nisbəti (HR) dünyanın bütün ölkələrində tikaqrelorun lehinə idi, bütün tədqiq olunan populyasiyanın 10%-ni təşkil edən Şimali Amerikada klopidogrel daha üstün idi (p -qarşılıqlı təsirin göstəricisi=0,045).

Tədqiqat təhlillərinə əsasən, AST-nun dozası ilə əlaqənin mümkün olduğu, məsələn AST-nun dozasının artırılması ilə tikaqrelorun effektivliyinin azalması ehtimal olunur. Tikaqrelorla yanaşı təyin olunan AST-nun üzünmüddətli sutkalıq dozası 75-150 mq olmalıdır.

Şəkil 1-də effektivliyin kombinasiyalı son nöqtəsində istənilən hadisənin ilk dəfə yaranma riski qiymətləndirilmişdir.

Şəkil 1 – Kardiovaskulyar ölüm, MI və insultun ilkin klinik kombinasiyalı son nöqtəsinin təhlili (PLATO)



Tikaqrelor həm QSS/NSTEMI, həm də STEMI olan xəstələrdə (Cədvəl 4) klopidogrel ilə müqayisədə ilkin kombinasiyalı son nöqtənin ortaya çıxmasını azaldı. Beləliklə, aşağı dozada AST ilə birlikdə, gündə iki dəfə 90 mq LORENTA KKS olan xəstələrdə (qeyri-stabil stenokardiya, ST segmentinin yüksəlişi olmadan miokard infarktı [NSTEMI] və ya ST yüksəlişi ilə miokard infarktı [STEMI]) olan xəstələr, o cümlədən dərman müalicəsi alan və perkutan koronar müdaxilə (PCI) və ya aorto-koronar şuntlama əməliyyatı (CABG) ilə müalicə alan xəstələrdə istifadə edilə bilər.

	Tikaqrelor 90 mq gündə iki dəfə (patologiyası olan xəstələrin %-i) N=9333	Klopidogrel 75 mq gündə bir dəfə (patologiyası olan xəstələrin %-i) N=9291	ARR* (%/il)	RRR* (%)(%95 CI)	p-göstəricisi
Kardiovaskulyar ölüm, MI (gizli MI istisna olmaqla) və ya insult	9,3	10,9	1,9	16 (8, 23)	0,0003
İnvaziv müalicə	8,5	10,0	1,7	16 (6, 25)	0,0025
Dərman müalicəsi	11,3	13,2	2,3	15 (0,3, 27)	0,0444d
Kardiovaskulyar ölüm	3,8	4,8	1,1	21 (9, 31)	0,0013
MI (gizli MI istisna olmaqla) ^b	5,4	6,4	1,1	16 (5, 25)	0,0045
İnsult	1,3	1,1	-0,2	-17 (-52, 9)	0,2249
Bütün səbəblərdən ölüm halları, MI (gizli MI istisna olmaqla) və ya insult	9,7	11,5	2,1	16 (8, 23)	0,0001
Kardiovaskulyar ölüm, total MI, insult, ciddi residivləşən işemiya	13,8	15,7	2,1	12 (5, 19)	0,0006

(SRI), residivləşən işemiya (RI), tranzitor işemik həmlə (TIA) və ya digər arterial trombotik hadisə (ATE ^c)					
Bütün səbəblərdən ölüm halları	4,3	5,4	1,4	22 (11, 31)	0,0003d
Müəyyən stent trombozu	1,2	1,7	0,6	32 (8, 49)	0,0123d

^aARR = mütləq riskin azaldılması; RRR = nisbi riskin azaldılması = (1-risk nisbəti) x 100%. Mənfi RRR nisbi riskin artmasını göstərir.

^bGizli MI istisna olmaqla.

^cSRI = ciddi residivləşən işemiya; RI = residivləşən işemiya; TIA = tranzitor işemik həmlə; ATE = arterial trombotik hadisə. Total MI-na aşkar edildiyi tarixə görə təyin edilmiş gizli MI daxildir.

^dNominal əhəmiyyətlik göstəricisi; bütün digərləri əvvəlcədən müəyyən edilmiş iyerarxik test vasitəsilə formal statistik əhəmiyyətlidir.

PLATO genetik tədqiqat

PLATO-da 10,285 xəstənin CYP2C19 və ABCB1 genotipləri PLATO nəticələri ilə genotip qrupları arasında əlaqənin olduğunu göstərir. Əsas kardiovaskulyar hadisələrin azaldılmasında tikaqrelorun klopidogrelə nisbətən üstünlüyü CYP2C19 və ya ABCB1 genotipindən asılı deyildi. Ümumi PLATO tədqiqatında olduğu kimi, total PLATO böyük qanaxmalar CYP2C19 və ya ABCB1 genotipindən asılı olmayaraq, tikaqrelor və klopidogrel qrupunda fərqlənmirdi. Aortokoronar şuntlama olmayan PLATO böyük qanaxmalar bir və ya bir neçə funksiyasını itirmiş alleli olan xəstələrdə klopidogrelə müqayisədə tikaqrelor istifadəsi zamanı artmışdır, lakin allel funksiyası itməmiş xəstələrdə klopidogrelə eyni idi.

Effektivliyin və təhlükəsizliyin kombinasiyası

Effektivliyin və təhlükəsizliyin kombinasiyası (kardiovaskulyar ölüm, MI, insult və PLATO əsasında müəyyən edilən "Total böyük" qanaxmalar) göstərir ki, AST qəbulundan 12 ay sonra tikaqrelorun klopidogrelə müqayisədə effektivliyinin faydası böyük qanaxma halları ilə kompensasiya olunmur (ARR 1,4%, RRR 8%, HR 0,92; p=0,0257)

Klinik təhlükəsizlik

Holter tədqiqatı

PLATO tədqiqatı ərzində ventrikulyar fasilələrinin və digər aritmiya epizodlarının baş verməsini öyrənmək məqsədilə, tədqiqatçılar təxminən 3000 xəstədən ibarət qrupda Holter monitorinq aparıb, onlardan təxminən 2000 nəfərində monitorinq həm KSS-un kəskin mərhələsində, həm də 1 ay sonra aparılmışdır. İlk maraqlı dəyişən ≥ 3 saniyə mədəcik fasilələrinin yaranması idi. Kəskin mərhələdə tikaqrelor qəbul edən xəstələrdə (6%) klopidogrel qəbul edənlərə nisbətən (3,5%) daha çox mədəcik fasilələləri yaranmışdır; bir aydan sonra isə müvafiq olaraq 2,2% və 1,6% idi. KKS-un kəskin mərhələsində mədəcik fasilələrində artım daha çox anamnezində durğunluq ürək çatışmazlığı (CHF) olan tikaqrelor qəbul edən xəstələrdə müşahidə olunmuşdur. (anamnezində CHF olmayan xəstələrin 5,4%-i ilə müqayisədə, 9,2%; klopidogrel qəbul edən xəstələrdə anamnezində CHF olmayan xəstələrin 3,6%-i ilə müqayisədə 4,0%). Bu disbalans bir aydan sonra müşahidə olunmamışdır; tikaqrelor qəbul edən xəstələrdə 2% ilə müqayisədə 2,1%, müvafiq olaraq anamnezində CHF olan və olmayan xəstələr; və klopidogrel qəbul edən xəstələrdə 3,8% ilə müqayisədə 1,4%. Bu xəstə qrupunda göstərilən disbalansla əlaqəli heç bir əlavə klinik nəticələr müşahidə olunmamışdır (o cümlədən kardiostimulyatorun yerləşdirilməsi).

PEGASUS tədqiqatı (Miokard İnfraktı anamnezi)

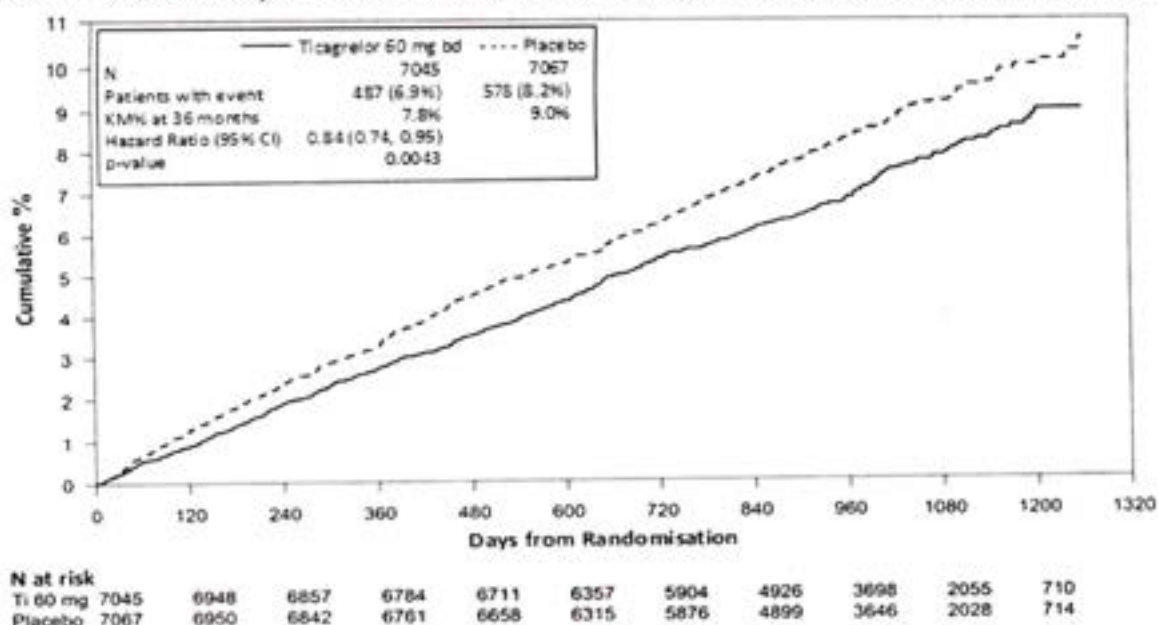
PEGASUS TIMI-54 tədqiqatı, anamnezində MI və əlavə risk faktorları olan 21 162 xəstə üzərində aparılan, aterotrombotik hadisələrin qarşısının alınmasında AST ilə monoterapiyanı və və kiçik dozada AST ilə (75-150 mq) kombinasiyada 2 dozada verilən tikaqreloru (90 mq gündə iki dəfə və ya 60 mq gündə iki dəfə) müqayisə edən, beynəlxalq çoxmərkəzli, hadisələrə əsaslanan, paralel qrup, plasebo-nəzarətli, ikiqat kor, randomizə olunmuş tədqiqat idi.

Tədqiqatda iştirak etmək üçün xəstələrdə yaşı 50 və daha yuxarı, anamnezlərində MI infarktı (randomizasiyadan 1-3 il əvvəl) və ən azı bir riks faktoru, məsələn, ≥ 65 yaş, dərman müalicəsi tələb edən şəkərli diabet, daha əvvəl keçirdiyi ikinci MI, çox damarlı koronar arteriya xəstəliyi (CAD) və ya son mərhələdə olmayan xroniki böyrək disfunksiyası olmalı idi.

Tədqiqat dövründə P2Y12 reseptorlarının antaqonisti, dipiridamol, silostazol, antikoagulyant müalicə almağı planlaşdırılan xəstələr; qanaxma və ya anamnezində işemik insult və ya kəllədaxili qanaxma, mərkəzi sinir sisteminin şişi, yaxud kəllədaxili damarların patologiyası olan; əvvəlki 6 ay ərzində mədəbağırısaq qanaxması olan və ya əvvəlki 30 gün ərzində böyük cərrahi əməliyyat keçirən xəstələr tədqiqatda iştirak edə bilməzdi.

Klinik effektivlik

Şəkil 2 – Kardiovaskulyar ölüm, MI və insultun ilkin klinik kombinasiyalı son nöqtəsinin təhlili (PEGASUS)



Cədvəl 5 – Effektivliyin ilkin və ikinci dərəcəli son nöqtələrinin təhlili (PEGASUS)

Xüsusiyyətləri	Tikaqrelor 60 mq gündə iki dəfə +AST N=7045			Yalnız ASA N=7067		p-dəyəri
	Hadisə ilə üzləşən xəstələr	KM%	HR (95% CI)	Hadisə ilə üzləşən xəstələr	KM %	
İlkin son nöqtə						
Kardiovaskulyar ölüm/MI/insult kombinasiyası	487 (6,9%)	7,8 %	0,84 (0,74, 0,95)	578 (8,2%)	9,0%	0,0043 (s)
Kardiovaskulyar ölüm	174 (2,5%)	2,9 %	0,83 (0,68, 1,01)	210 (3,0%)	3,4%	0,0676
MI	285 (4,0%)	4,5 %	0,84 (0,72, 0,98)	338 (4,8%)	5,2%	0,0314
Insult	91 (1,3%)	1,5 %	0,75 (0,57, 0,98)	122 (1,7%)	1,9%	0,0337
İkincili son nöqtə						
Kardiovaskulyar ölüm	174 (2,5%)	2,9 %	0,83 (0,68, 1,01)	210 (3,0%)	3,4%	-
Bütün səbəblərdən ölüm halları	289 (4,1%)	4,7%	0,89 (0,76, 1,04)	326 (4,6%)	5,2 %	-

Tək izahedici dəyişən şəklində müalicə qrupu ilə Koks proporsional risklər modelinə əsasən, yalnız AST ilə terapiya ilə müqayisədə, ayrıca tikaqrelor üçün risk nisbəti və p-dəyəri hesablanır. 36 ayda hesablanmış KM faizi.

Qeyd: kardiovaskulyar ölüm, MI və insult komponenti üçün ilk hadisələrin sayı, hər bir komponent üçün ilk hadisənin faktiki sayıdır və kombinasiyalı son nöqtədə olan hadisələrin sayı ilə cəmlənir.

(s) Statistik əhəmiyyəti göstərir

CI = Etibarlılıq intervalı; CV = Kardiovaskulyar; HR = Risk nisbəti; KM = Kaplan-Meier; MI = Miokard İnfarktı

AST ilə birlikdə həm gündə iki dəfə 60 mq və həm də gündə iki dəfə 90 mq tikaqrelorun qəbulu aterotrombotik hadisələrin (kompleks son nöqtə: Ürək damar ölümü, MI və insult) qarşısının alınmasında tək AST-nun qəbulundan üstün olub və bütün tədqiqat müddətində davamlı müalicə effekti nümayiş etdirib, 60 mq tikaqrelor üçün RRR 16% və ARR 1,27%, 90 mq tikaqrelor üçün isə RRR 15% və ARR 1,19% təşkil etmişdir.

90 mq və 60 mq dozanın effektivlik profilləri oxşar olsa da, aşağı dozanın qanaxma və dispnoye riski ilə əlaqədar daha yaxşı dözümlülük və təhlükəsizlik profilinə malik olduğuna dair sübutlar var. Buna görə də, anamnezində MI və aterotrombotik hadisənin yaranması üçün yüksək riski olan xəstələrdə aterotrombotik hadisələrin (Ürək damar ölümü, MI və insult) qarşısının alınması üçün AST ilə birlikdə gündə iki dəfə yalnız 60 mq LORENTA tövsiyə olunur.

Tək AST ilə müqayisədə gündə iki dəfə 60 mq tikaqrelor kardiovaskulyar ölüm, MI və insultun əsas kombinasiyalı son nöqtəsini əhəmiyyətli dərəcədə azaldır. Komponentlərin hər biri ilkin kombinasiyalı son nöqtənin azalmasına kömək edib (kardiovaskulyar ölüm RRR 17%, MI RRR 16% və insult RRR 25%).

1-dən 360 günə qədər (17% RRR) və 361-ci gündən sonra (16% RRR) kombinasiyalı son nöqtə üçün RRR oxşar olub. Tikaqrelorla 3 ildən çox müalicədən sonra effektivliyi və təhlükəsizliyi ilə bağlı məhdud sayda məlumat mövcuddur.

MI-dan sonra 2 ildən çox vaxt keçən klinik cəhətdən stabil olan xəstələrdə və ya ADF reseptorunun inhibitoru ilə müalicəni 1 ildən artıq müddətdə bitirən xəstələrdə gündə iki dəfə 60 mq tikaqrelorun təyini zamanı faydasını göstərən sübutlar yoxdur (kardiovaskulyar ölüm, MI və insultun ilkin kombinasiyalı son nöqtəsinin azalmamışdır, lakin böyük qanaxmalar artmışdır).

Klinik təhlükəsizlik

Qanaxma və dispnoye səbəbindən 60 mq tikaqrelor qəbulunun dayandırılması nisbəti 75 yaşdan yuxarı xəstələrdə (42%) gənc xəstələrə (diapazon: 23-31%) nisbətən daha yüksək olub, plasebo ilə müqayisədə fərq (42% ilə müqayisədə 29%-ə) 75 yaşdan yuxarı xəstələrdə daha yüksək olub.

Uşaqlar

Avropa Dərman Agentliyi uşaqlarda anamnezində kəskin koronar sindrom (KKS) və miokard infarktı (MI) olan bütün qruplar üçün LORENTA ilə aparılan tədqiqatların nəticələrini təqdim etmək öhdəliyindən imtina edib.

Klinikayaqədərki təhlükəsizlik məlumatları

Tikaqrelor və onun əsas metabolitinə dair klinikaya qədər məlumatlarda farmakoloji təhlükəsizlik, tək və təkrarlanan doza ilə toksiklik və genotoksiklik potensialı üzrə tədqiqatlara əsaslanan ənənəvi təhlükəsizlik farmakologiyası, tək və təkrar dozanın toksiklik və genotoksik potensialının ənənəvi tədqiqatlarına əsaslanan insanlar üçün əlavə təsirlərin riski nümayiş etdirilməmişdir.

Bir neçə heyvan növündə klinik təsir səviyyələrində mədə-bağırsaq traktının qıcıqlanması müşahidə edilmişdir.

Dişi siçovullarda tikaqrelorun yüksək dozada qəbul edilməsi uşaqlıq şişlərinin (adenokarsinomalar) və qaraciyər adenomalarının artmasına səbəb olmuşdur. Uşaqlıq şişlərinin yaranma mexanizminin siçovullarda şişlərə səbəb ola biləcək hormonal disbalansın olduğu ehtimal edilir. Qaraciyər adenomalarının yaranma mexanizminin qaraciyərdə gəmiricilərə xas ferment induksiyası ilə bağlı olduğu ehtimal edilir. Beləliklə, kanserogenliyin insanlara da aid olması ehtimalı azdır.

Ana siçovullarda toksiki dozanın təsiri ilə kiçik inkişaf anomaliyaları müşahidə edilmişdir. Dovşanlarda yüksək dozanın qəbulu anaya toksik təsir göstərmədən döldə qaraciyərin və skeletin inkişafında yüngül dərəcəli ləngiməyə səbəb olmuşdur.

Siçovullar və dovşanlar üzərində aparılan tədqiqatlar, ananın bədən çəkisinin bir qədər azalması və böyümənin ləngiməsi ilə müşayiət olunan həyat qabiliyyətinin və doğuş zamanı çəkisinin azalması ilə reproduktiv toksiklik nümayiş etdirmişdir. Tikaqrelor dişi siçovullarda menstruasiya tsiklinin qeyri-müntəzəm olmasına (əsasən uzanmış tsikl) səbəb olmuşdur, lakin erkək və dişi siçovullarda ümumi fertilliyə təsir göstərməmişdir. Radioaktiv maddə ilə işarələnmiş tikaqrelor ilə aparılan farmakokinetik tədqiqatlar göstərmişdir ki, əsas birləşmə və onun metabolitləri siçovulların südü ilə ifraz olur.