

# 사용상의주의사항

## 1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약의 주성분에 대해 또는 이 약의 다른 구성성분에 대해 과민증이 있는 환자
- 2) 제1형 당뇨병 환자 또는 당뇨병성 케톤산증 환자

## 2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

### 1) 저혈당증

이 약을 투여하는 동안 가장 빈번하게 관찰 보고된 이상사례는 저혈당증이었다. 이 약의 용량이 필요량보다 높은 경우, 저혈당증이 발생할 수 있다. 저혈당증에 대한 감수성을 증가시키는 요소들에 대해 특별히 면밀한 모니터링이 필요하며 용량 조절이 필요할 수 있다. 이들 요소에는 다음이 포함된다:

- 주사 부위의 변화
- 인슐린에 대한 감수성 향상 (예를 들어, 스트레스 인자의 제거)
- 평소와 다른 증가되거나 연장된 신체 활동
- 병발 질환 (예, 구토, 설사)
- 불충분한 음식 섭취
- 식사를 거름
- 알코올 섭취
- 내분비계 장애 (예, 갑상선 기능저하증, 뇌하수체 전엽 또는 부신피질 부전)
- 특정 다른 약물과의 병용 투여
  - 릭시세나티드 및/또는 인슐린과 설포닐우레아와의 병용이 저혈당의 위험을 증가시킬 수 있다. 따라서 설포닐우레아 요법과 병용시에는 설포닐우레아의 용량 감소를 고려해야 한다.

이 약의 용량은 반드시 임상 반응에 따라 개인에 맞게 조절되어야 하며, 환자의 인슐린 필요량에 기반하여 적정 한다.

### 2) 급성 췌장염

GLP-1수용체 효능제의 사용은 급성 췌장염 발생 위험과 관련성이 있다. 인과관계는 밝혀지지 않았지만 릭시세나티드를 투여 받은 환자에서 급성췌장염이 몇 건 보고된 바 있다. 지속적이고 심각한 복부 통증과 같은 급성 췌장염 증상의 특징에 대해 환자들이 인지하도록 해야 한다. 만약 췌장염이 의심되면 이 약의 투여를 중단해야 하며, 급성 췌장염으로 확인된 경우, 릭시세나티드를 재투여해서는 안 된다. 췌장염 병력이 있는 환자에 대해서는 주의를 기울여야 한다.

### 3) 급성 담낭 질환

GLP-1 수용체 효능제의 사용은 급성 담낭 질환과 관련이 있다. 인과관계는 밝혀지지 않았지만 릭시세나티드를 투여 받은 환자에서 담석증 또는 담낭염과 같은 급성 담낭 사례가 보고된 바 있다. 상복부 통증, 열, 오심, 구토, 황달과 같은 급성 담낭 질환의 특징에 대해 환자들이 인지하도록 해야 한다. 만약 담석증이 의심되면 담낭 검사와 추적 관찰이 필요하다.

### 4) 중증의 위장관 질환

GLP-1 수용체 효능제의 사용은 위장관계 이상사례와 관련이 있을 수 있다. 이 약은 중증의 위 마비를 포함하여 중증의 위장관 질환이 있는 환자에 대해서는 시험되지 않았으며, 따라서 이들 환자에게 이 약의 사용은 권장되지 않는다.

## 5) 중증 신기능 장애

이 약은 중증의 신기능 장애 (크레아티닌 청소율 30 mL/분 미만) 또는 말기 신장 질환 환자에 대한 치료 경험이 없다. 중증 신장애 또는 말기 신장 질환 환자에서의 이 약의 사용은 권장되지 않는다.

## 6) 병용 의약품

릭시세나티드로 인한 위 배출 지연에 따라 경구 투여된 의약품의 흡수 속도가 감소될 수 있다. 신속한 위장관 흡수를 요하거나, 주의깊은 임상 모니터링을 요하거나, 또는 치료역이 좁은 경구 의약품을 투여 받는 환자의 경우 이 약 사용 시 주의가 필요하다.

## 3. 약물이상반응

### 가. 안전성 프로파일 요약

이 약을 투여하는 동안 가장 빈번하게 보고된 이상사례는 저혈당증 및 위장관계 이상사례였다 (다음의 '특정 이상사례에 대한 설명'항을 참조).

### 나. 이상사례 목록 표

임상 연구로부터 다음과 같은 관련 이상사례를 신체 기관계에 따라 분류하고, 빈도가 감소하는 순서로 기재하였다: 매우 흔하게 ( $\geq 1/10$ ), 흔하게 ( $\geq 1/100, < 1/10$ ), 흔하지 않게 ( $\geq 1/1,000, < 1/100$ ), 드물게 ( $\geq 1/10,000, < 1/1,000$ ), 매우 드물게 ( $< 1/10,000$ ), 알려지지 않음(사용할 수 있는 데이터에서 추정할 수 없음).

신체 기관계 분류	발현 빈도			
	매우 흔하게	흔하게	흔하지 않게	알려지지 않음
감염			비인두염 상기도 감염	
면역계 장애			두드러기	
대사 및 영양 장애	저혈당증			
신경계 장애		어지러움증	두통	
위장관계 장애		오심 설사 구토	소화불량 복통	
전신 장애 및 투여 부위 상태			피로 주사부위 반응	
피부 및 피하조직 장애				지방이영양증* 피부 아밀로이드 증*

\*인슐린글라진에서 관찰된 이상사례

### 다. 특정 이상사례에 대한 설명

#### 1) 저혈당증

아래 표는 이 약과 비교약제에 대한 저혈당(documented symptomatic hypoglycaemia) ( $\leq 3.9 \text{ mmol/L}$ )과 중증 저혈당(severe hypoglycaemia)에 대해 기술되어 있다.

저혈당 또는 중증 저혈당

	인슐린 미경험 환자			기저 인슐린으로부터 전환		GLP-1 수용체 효능제로부터 전환	
	이 약	인슐린 글라진	릭시세나티드	이 약	인슐린 글라진	이 약	GLP-1 수용체 효능제
N	469	467	233	365	365	255	256
저혈당* 사건이 있는 환자, n (%) 환자-년 당 사건, n	120 (25.6%) 1.44	110 (23.6%) 1.22	15 (6.4%) 0.34	146 (40.0%) 3.03	155 (42.5%) 4.22	71 (27.8%) 1.54	6 (2.3%) 0.08
중증 저혈당증** 환자-년 당 사건, n	0	<0.01	0	0.02	<0.01	<0.01	0

\* 저혈당증이란 혈장 포도당 농도  $\leq 70 \text{ mg/dL}$  ( $3.9 \text{ mmol/L}$ )을 동반한 전형적인 증상을 일으킨 경우이다.

\*\* 중증 저혈당증이란 탄수화물, 글루카곤을 투여하거나 기타 소생 활동을 적극적으로 실시하기 위해 다른 사람의 도움을 요하는 사건이다.

## 2) 위장관 장애

투여 기간 동안 빈번하게 보고된 이상사례는 위장관계 이상사례(오심, 구토 및 설사)였다. 이 약을 투여 받은 환자들에서 오심, 설사 및 구토의 발생 빈도는 각각 8.4%, 2.2% 및 2.2% 이었다. 위장관 이상반응은 대부분 경증이고 일시적이었다.

## 3) 면역계 장애

이 약과 관련 가능성이 있는 알레르기 반응(두드러기)이 환자의 0.3%에서 보고되었다. 인슐린 글라진과 릭시세나티드가 시판 사용되는 동안 아나필락시스 반응 및 혈관부종을 포함한 일반화된 알레르기 반응의 사례가 보고된 바 있다.

## 4) 면역원성

이 약의 투여는 인슐린 글라진 및/또는 릭시세타니드에 대한 항체를 형성할 수 있다.

2개의 3상 임상시험에서, 이 약을 투여 30주 후 항-인슐린 글라진 항체 형성의 발생률이 21.0%, 26.2%였다. 환자의 약 93%에서 항-인슐린 글라진 항체는 인간 인슐린에 대한 교차 반응을 나타냈다. 항-릭시세나티드 항체 형성의 발생률은 약 43%였다. 항-인슐린 글라진 항체 또는 항-릭시세나티드 항체는 임상적으로 안전성 및 유효성에 영향을 미치지 않았다. 세번째 3상 임상시험에서, 이 약을 투여 26주 후 항-인슐린 글라진 항체 형성의 발생률은 17.4%였고, 항-릭시세나티드 항체 형성의 발생률은 44.5%였다.

## 5) 피부 및 피하조직 장애

인슐린을 포함한 주사제의 피하투여는 주사부위의 지방 위축 또는 지방 비대를 유발할 수 있다. 인슐린 주사부위에서 국소 피부 아밀로이드증이 발생한다. 피부 아밀로이드증 부위로의 반복적인 인슐린 투여에 따른 고혈당증이 보고된 바 있고, 영향을 받지 않은 부위로의 갑작스러운 주사부위 변경에 따른 저혈당증이 보고된 바 있다. 주어진 주사 영역 내에서 지속적으로 주사부위를 순환하는 것이 이러한 반응을 줄이거나 방지하는데 도움이 될 수 있다.

## 6) 주사 부위 반응

이 약을 포함하여 인슐린을 함유한 치료법을 받는 일부 환자들이 주사 부위의 흉반, 국소 부종 및 가려움을 경험하였다. 이러한 상태는 대체로 자가 회복되었다.

## 7) 심박동

GLP-1 수용체 효능제의 사용으로 인한 심박동수 증가가 보고되었고 릭시세나티드로 한 몇몇의 임상시험에서도 또한 일시적인 증가가 관찰되었다. 이 약으로 수행한 모든 3상 임상시험에서 평균 심박동수 증가는 나타나지 않았다.

## 4. 일반적 주의

### 1) 탈수

이 약으로 치료받는 환자들에게 위장관계 이상사례와 관련된 탈수 위험 가능성에 대해 알려주어야 하며, 체액 고갈을 피하도록 주의를 기울여야 한다.

### 2) 항체 형성

이 약의 투여를 통해, 인슐린 글라진 및/또는 릭시세나티드에 대한 항체가 형성될 수 있다. 드물게 항 약물 항체로 인한 고혈당증 또는 저혈당증의 유발경향성을 교정하기 위해 이 약의 용량 조절을 필요로 할 수 있다.

### 3) 투약 오류 방지

이 약의 두 가지 다른 용량의 우발적인 혼동을 피하기 위해, 그리고 다른 주사용 당뇨 약물과의 혼동을 피하기 위해 매회 주사 전에 항상 펜의 라벨을 확인하도록 환자에게 교육해야 한다.

투약 오류 및 잠재적인 과량투여를 피하기 위해, 환자 또는 의사도 시린지를 사용해 프리필드 펜의 카트리지에서 약물을 뽑아 시린지에 옮겨서는 절대로 안 된다.

### 4) 이 약과 DPP-4 저해제, 설포닐우레아계, 글리니드계의 병용투여는 연구되지 않았다.

### 5) 첨가제

이 약은 1회 투여량 당 1 mmol (23 mg) 미만의 나트륨이 함유되어 있다. 즉, 이 약은 본질적으로 나트륨이 함유되지 않은(sodium-free) 제제이다.

이 약에는 메타크레졸(metacresol)이 함유되어 있으며, 알러지 반응을 일으킬 수 있다.

### 6) 운전 및 기계 조작에 대한 영향

이 약은 운전이나 기계 조작에 대해 영향이 없거나 무시해도 될 정도이다. 그러나, 저혈당증 또는 고혈당증으로 인하여, 또는, 예를 들어 시각 장애 등으로 환자의 집중력과 반응성이 손상될 수 있다. 이러한 능력이 특별히 중요한 운전이나 기계 조작 등의 상황에서 위험할 수 있다.

운전 및 기계를 조작하는 동안에는 저혈당을 피하기 위하여 환자들을 주의시켜야 한다. 이는 저혈당의 경고 증상에 대한 자각능력이 약해졌거나 자각을 하지 못하는 사람, 또는 빈번하게 저혈당증을 경험한 사람에게 특히 중요하다. 이러한 상황에서 운전을 하거나 기계를 조작하는 것이 바람직한지 여부는 신중하게 검토되어야 한다.

7) 환자들은 지방이영양증 및 국소 피부 아밀로이드증 발병 위험성을 감소시키기 위하여 지속적으로 주사부위를 순환시켜야 함을 교육받아야 한다. 이러한 반응이 있는 부위에의 인슐린 투여는 인슐린의 흡수를 지연시키고 혈당 조절을 악화시킬 잠재적 위험성이 있다. 영향을 받지 않은 부위로의 갑작스러운 주사부위 변경은 저혈당을 유발한다고 보고된 바 있다. 주사부위 변경 후에는 혈당 모니터링이 권장되며, 당뇨병 치료제의 용량 조절이 고려될 수 있다.

## 5. 상호 작용

이 약으로 상호작용에 대한 시험은 실시되지 않았다.

아래 내용은 단일성분으로 한 시험에 근거한 것이다.

### 가. 약력학적 상호작용

1) 많은 약물이 포도당 대사에 영향을 미치며, 이 약의 용량 조절이 필요할 수 있다.

2) 혈당 강하 효과를 증강시키고 저혈당증에 대한 감수성을 증가시킬 수 있는 다음의 약물 : 혈당강하제, 안지오텐신 전환 효소 (ACE) 억제제, 디소피라미드, 피브레이트, 플루옥세틴, 모노아민 산화효소 (MAO) 억제제, 펜톡시필린, 프로폭시펜, 살리실레이트, 셀폰아미드계 항생제

3) 혈당 강하 효과를 감소시킬 수 있는 다음의 약물 : 코르티코스테로이드제, 다나졸, 디아족사이드, 이뇨제, 글루카곤, 이소니아지드, 에스트로겐, 프로게스토겐, 페노치아진유도체, 소마트로핀, 교감신경흥분성 약물 [예, 에피네프린(아드레날린), 살부타몰, 테르부탈린], 갑상선 호르몬, 비정형 항정신병 약물(예, 클로자핀, 올란자핀), 프로테아제 억제제

4) 인슐린의 혈당 강하 효과를 증가시키거나 감소시킬 수 있는 다음의 약물 : 베타 차단제, 클로니딘, 리튬염, 알코올

5) 펜타미딘은 저혈당증을 유발할 수 있으며 때때로 이어서 고혈당증을 유발할 수 있다.

6) 베타차단제, 클로니딘, 구아네티딘, 레서핀 등의 교감신경차단제는 아드레날린성 역조절 징후를 감소 또는 차단시킬 수 있다.

#### 나. 약동학적 상호작용

1) 릭시세나티드는 펩타이드로서 Cytochrome P450에 의해 대사되지 않는다. 시험관 내(*in vitro*) 연구 결과, 릭시세나티드는 Cytochrome P450 isozyme 및 human transporter의 활성에 영향을 미치지 않았다.

인슐린 글라진에 대한 약동학적 상호작용에 대해서는 알려진 바가 없다.

2) 경구 의약품에 대한 위 배출 영향

릭시세나티드는 위 배출을 지연시키며, 이로 인해 경구로 투여된 의약품의 흡수 속도를 감소시킬 수 있다. 치료역이 좁거나 주의 깊은 임상 모니터링을 요하는 경구 의약품을 투여 받은 환자는 특히 릭시세나티드 초기 치료 시에 주의를 기울여야 한다. 이러한 의약품은 릭시세나티드와 관련된 표준화된 방법으로 투여되어야 한다. 이러한 의약품을 음식과 함께 투여해야 한다면, 가능하다면, 릭시세나티드를 투여하지 않는 식사 또는 간식 시기에 그 약물을 복용하도록 환자에게 권고해야 한다.

특히 항생제와 같이 약물 효과가 최저 유효 농도에 의존적인 경구 의약품은 이 약 투여 최소 1시간 전, 또는 4시간 후에 복용하도록 환자에게 권고해야 한다.

위장 분해에 민감한 성분을 포함한 위내성 제제는 반드시 이 약 투여 1시간 전 또는 4시간 후에 복용해야 한다.

##### ① 아세트아미노펜(파라세타몰)

아세트아미노펜은 위 배출과 관련된 릭시세나티드의 효과를 평가하기 위한 대표 의약품으로 사용되었다. 1000 mg의 아세트아미노펜을 단회 투여한 후, 아세트아미노펜의 생체이용률(AUC) 및 반감기( $t_{1/2}$ )를 측정하였을 때에, 투여 시점과 상관없이, 릭시세나티드 투여로 인한 변화는 관찰되지 않았다. 릭시세나티드 10 µg 투여 1시간 후 또는 4시간 후에 아세트아미노펜을 투여하였을 때 아세트아미노펜의 최고 혈중 농도( $C_{max}$ )는 각각 29%, 31% 감소하였으며, 최고 혈중 농도 발현 시간( $t_{max}$ ) 중앙값은 각각 2.0시간 및 1.75 시간 지연되었다. 릭시세나티드 20 µg 투여 시 더 높은 값의 아세트아미노펜  $C_{max}$  감소 및  $t_{max}$  지연이 예상되었다.

릭시세나티드 투여 1시간 전에 아세트아미노펜을 투여하였을 때에, 릭시세나티드는 아세트아미노펜의 최고 혈중 농도( $C_{max}$ ) 및 최고 혈중 농도 발현 시간( $t_{max}$ )에 영향을 미치지 않았다.

이러한 결과를 근거로, 아세트아미노펜의 용량 변경은 필요하지 않다. 그러나 아세트아미노펜의 빠른 약물 효과 발현이 필요한 경우에는, 아세트아미노펜을 이 약 투여 후 1시간 ~ 4시간 사이에 투여하면 최고 혈중 농도 발현 시간( $t_{max}$ )이 지연된다는 것을 고려하여야 한다.

##### ② 경구 피임약

릭시세나티드 10 µg 투여 1시간 전 또는 11시간 후에 경구 피임약 (에티닐에스트라디올 0.03 mg/레보노게스트렐 0.15 mg)를 단회 투여하였을 때, 에티닐에스트라디올과 레보노게스트렐의  $C_{max}$ , AUC,  $t_{1/2}$  및  $t_{max}$ 에는 변화가 없었다.

릭시세나티드 투여 1시간 후 또는 4시간 후에 경구 피임약 투여시 에티닐에스트라디올과 레보노게스트렐의 AUC와  $t_{1/2}$ 에 영향을 미치지 않았다. 반면, 에티닐에스트라디올의  $C_{max}$ 는 각각 52% 및 39% 감소하였다.

소되었고, 레보노게스트렐의  $C_{max}$ 는 각각 46% 및 20% 감소되었으며,  $t_{max}$ 의 중앙값은 1시간~3시간 정도 지연되었다.

$C_{max}$ 감소의 임상적 관련성은 제한적이며, 경구 피임약의 용량 조절은 필요하지 않다.

### ③ 아토르바스타틴

릭시세나티드 20  $\mu$ g과 아토르바스타틴 40 mg을 6일 동안 오전시간에 병용 투여하였을 때, 아토르바스타틴의 약물 노출에는 영향이 없었으나,  $C_{max}$ 는 31% 감소하였고  $t_{max}$ 는 3.25시간 지연되었다.

아토르바스타틴을 저녁에 투여하고 릭시세나티드를 오전에 투여하였을 때에는  $t_{max}$ 의 증가가 관찰되지 않았으나, 아토르바스타틴의 AUC와  $C_{max}$ 는 각각 27% 및 66% 증가되었다.

이러한 변화는 임상적으로 관련성이 없으며, 따라서 릭시세나티드와 병용 투여할 때 아토르바스타틴의 용량 조절은 필요하지 않다.

### ④ 와파린 및 그 외 쿠마린 유도체

릭시세나티드 20  $\mu$ g 반복 투여와 와파린 25 mg을 병용 투여하였을 때, AUC 또는 INR (국제 정상화 비율)에 대한 영향은 없었던 반면,  $C_{max}$ 는 19% 감소되었고  $t_{max}$ 는 7시간 지연되었다.

이들 결과를 근거로 했을 때, 릭시세나티드와 병용 투여할 때 와파린의 용량 조절은 필요하지 않다. 그러나 릭시세나티드 투여를 시작하거나 종료하는 시점에서 와파린 및/또는 쿠마린 유도체를 복용하는 환자의 INR을 자주 모니터링할 것이 권고된다.

### ⑤ 디곡신

항정 상태에서 디곡신 0.25 mg과 릭시세나티드 20  $\mu$ g을 병용 투여한 후, 디곡신의 AUC는 영향을 받지 않았다. 디곡신의  $t_{max}$ 가 1.5시간 지연되었고  $C_{max}$ 가 26% 감소되었다.

이러한 결과를 근거로 했을 때, 릭시세나티드와 병용 투여할 때 디곡신의 용량 조절은 필요하지 않다.

### ⑥ 라미프릴

릭시세나티드 20  $\mu$ g과 라미프릴 5 mg을 6일 동안 병용 투여한 후, 라미프릴의 AUC는 21% 증가하였으나,  $C_{max}$ 는 63% 감소하였다. 활성 대사체 (라미프릴라트, ramiprilat)의 AUC와  $C_{max}$ 에는 영향이 없었다. 라미프릴과 라미프릴라트의  $t_{max}$ 는 약 2.5시간 지연되었다.

이러한 결과를 근거로 했을 때, 릭시세나티드와 병용 투여시 라미프릴의 용량 조절은 필요하지 않다.

## 6. 임부, 수유부, 가임여성, 신생아, 유아, 소아, 고령자에 대한 투여

### 1) 임부

이 약, 인슐린 글라진 또는 릭시세나티드를 투여한 대조 임상시험에서 약물이 투여된 임산부에 대한 임상 자료는 없다.

인슐린 글라진의 임산부에 대한 대규모 자료 (1,000건 이상의 임신의 결과) 분석 결과 임신에 대해 특이적인 인슐린 글라진의 이상사례는 보고되지 않았고, 인슐린 글라진이 특정 기형 또는 태아/신생아 독성을 나타내지 않았다. 인슐린 글라진의 동물실험에서 생식 독성을 나타내지 않았다.

임산부에 릭시세나티드를 투여한 적절한 자료는 없다. 릭시세나티드의 동물 실험에서 생식 독성이 나타났다.

이 약은 임신 중에 투여되어선 안 된다. 환자가 임신하기를 원하거나 임신하게 된 경우에는 이 약의 투여를 중단해야 한다.

### 2) 수유부

인슐린 글라진 또는 릭시세나티드가 모유로 분비되는지는 알려져 있지 않다. 수유 중 이 약을 투여하여서는 안 된다.

### 3) 가임여성

피임을 하지 않고 있는 가임기 여성에게 이 약의 투여는 권장되지 않는다.

### 4) 수태능

릭시세나티드 또는 인슐린 글라진의 동물 실험 결과 수태능과 관련된 직접적인 유해한 영향은 나타내지 않았다.

### 5) 소아 집단

이 약은 소아에 대한 사용이 적절하지 않다.

### 6) 고령자 (만 65세 이상)

이 약을 고령 환자에 사용할 수 있다. 혈당 모니터링에 기반하여, 용량을 개인별로 조절해야 한다. 고령자에서는 저혈당의 증상을 인지하기 어려우므로 용량증가 및 유지시 주의해야 한다. 고령 환자에서, 신기능의 점진적 저하는 인슐린 필요량의 꾸준한 감소로 이어질 수 있다. 만 75세 이상의 환자에 대한 치료 경험은 제한적이다.

## 7. 과량투여시 처치

환자가 이 약 필요량을 초과하여 투여 받은 경우, 저혈당증 및 위장관 이상사례가 발생할 수 있다.

가벼운 저혈당 증상은 보통 경구용 탄수화물로 치료될 수 있다. 의약품의 용량, 식사습관, 신체 활동의 조절이 필요할 수 있다.

흔수, 발작, 신경계 장애를 수반하는 심각한 저혈당증이 나타날 경우 글루카곤을 근육/피하 주사하거나 고농도 포도당을 정맥 주사하여 치료할 수 있다. 저혈당은 명백한 임상적 호전 이후에도 재발할 수 있으므로, 지속적인 탄수화물 섭취와 관찰이 필요할 수 있다.

위장관 이상사례의 경우, 환자의 임상 징후 및 증상에 따라 적절한 지지 치료를 시작해야 한다.

## 8. 적용상의 주의

1) 펜은 첫 사용 전 반드시 냉장고에서 꺼내 실온에서 1-2시간 동안 보관해야 한다. 사용 전에 카트리지를 관찰하여 용액이 맑고 무색이며 육안으로 확인되는 고체 입자가 없고, 물과 같은 점도 상태일 경우만 사용해야 한다.

2) 이 약을 다른 인슐린 제제와 혼합하거나 희석하여서는 안 된다. 혼합 또는 희석은 시간/작용 패턴을 변화시킬 수 있으며 혼합에 의해 침전이 형성될 수 있다.

3) 매 주사시마다 새로운 주사침을 사용해야 한다. 주사침은 재사용하지 않는다. 매 주사후 바늘을 폐기하여야 한다.

4) 다 쓴 펜은 재사용해서는 안 되며 적절한 방법으로 폐기한다. 질병전파의 위험이 있으므로 환자 개인마다 각자의 펜을 사용해야 한다.

5) 다른 주사용 당뇨병 약제와 혼동하지 않도록 매번 투여 전에 반드시 제품명 및 이 약의 두 가지 다른 펜을 확인하도록 한다.

## 9. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 사용하지 않은 펜: 이 약은 냉장보관(2°C - 8°C) 해야 하며, 얼려서는 안 된다. 냉동부나 냉동팩 옆에 두지 않는다. 차광을 위해, 프리필드 펜을 외부 상자 안에 보관한다.

2) 사용 중인 펜: 사용을 시작한 펜은 14일까지 사용이 가능하다. 30°C 이하에서 보관하고, 냉장 보관하지 않는다. 얼지 않도록 하여야 한다. 주사침을 부착한 상태로 보관하지 않는다. 직사광선이나 직접적인 열로부터 멀리 떨어진 곳에 펜을 보관한다. 차광을 위해, 매회 주사 후 펜 뚜껑을 닫아서 보관한다.

## 10. 기타

### 가. 심혈관계 안전성

인슐린 글라진 및 릭시세나티드의 심혈관계 안전성이 각각 ORIGIN 및 ELIXA 시험에서 연구되었다. 이 약으로 진행된 심혈관계 안전성 시험은 수행되지 않았다.

1) 인슐린 글라진: 심혈관계 고위험 요인을 가지면서, 공복혈당 장애(IFG) 또는 내당능 장애(IGT) 또는 제2형 당뇨병을 가진 12,537명을 대상으로 실시한 임상시험(ORIGIN) 결과, 인슐린 글라진(100단위/mL) 치료는 표준 혈당 강하 치료법과 비교하여 심혈관계 질환 및 사망, 모든 원인에 의한 사망의 위험에 차이가 없었다.

2) 릭시세나티드: 최근 급성 관상동맥 증후군을 겪은 제2형 당뇨병 환자 6,068명을 대상으로 실시한 임상 시험(ELIXA) 결과, 릭시세나티드 치료는 위약군과 비교하여 심혈관계 사망, 치명적이지 않은 심근 경색, 치명적이지 않은 뇌졸중 또는 불안정형 협심증으로 인한 입원의 위험에 차이가 없었다.

## 11. 전문가를 위한 정보

### 1) 약리작용

이 약은 혈당 조절 개선에 있어 상보적 작용기전을 가지고 있는 2가지 유효성분인 인슐린글라진과 릭시세나티드를 결합한 복합제이다. 인슐린글라진은 기저 인슐린 유사체 (주로 공복 혈당을 표적으로 함)이고, 릭시세나티드는 GLP-1 수용체 효능제(주로 식후 혈당을 표적으로 함)이다.

인슐린글라진을 비롯한 인슐린의 주요 활성 작용은 당 대사의 조절이다. 인슐린 및 그 유사체는 말초조직으로의 당 흡수 특히, 골격근 및 지방에 의한 당 흡수를 촉진하고 간에서의 포도당 생성을 억제하여 혈당을 낮춘다. 인슐린은 지질분해와 단백분해를 억제하고 단백질 합성을 향상시킨다.

릭시세나티드는 GLP-1 수용체 효능제이다. GLP-1 수용체는 베타세포로부터의 포도당 의존적 인슐린 분비를 강화시키고 췌장 내에서의 알파세포로부터의 글루카곤 생성을 억제하는 내인성 인크레틴 호르몬의 일종인 native GLP-1에 대한 표적부위이다.

릭시세나티드는 혈당이 증가하지만 정상혈당 범위에 있지 않을 때 인슐린 분비를 자극하여, 저혈당증 위험을 제한한다. 이와 동시에, 글루카곤 분비가 억제된다. 저혈당증의 경우, 글루카곤 분비의 구제 메커니즘이 보존된다. 또한, 릭시세나티드의 식후 주사는 위 배출을 느리게 함으로써 식사로 인한 체내 당 흡수 및 혈당 발생 속도를 감소시킨다.

### 2) 약동학적 정보

#### 흡수

인슐린글라진/릭시세나티드 비는 이 약에 함유되어 있는 인슐린글라진과 릭시세나티드의 약동학적 특성에 유의미한 영향을 미치지 않았다.

제1형 당뇨병 환자군에게 인슐린글라진/릭시세나티드 복합제를 피하 주사로 투여한 결과, 인슐린글라진은 두 드러진 피크를 보이지 않았다. 인슐린글라진/릭시세나티드 복합제 투여 후 인슐린글라진의 약물 노출도는 인슐린글라진 및 릭시세나티드를 별도로 동시 주사했을 때와 비교해 86-88%였다. 이러한 차이는 임상적으로 유의미하지 않은 것으로 판단된다.

제1형 당뇨병 환자군에게 인슐린글라진/릭시세나티드 복합제를 피하 주사 후 릭시세나티드의  $t_{max}$  중앙값은 2.5 ~ 3.0시간 범위 내에 있었다. AUC는 비슷하였는데, 다만 인슐린글라진 및 릭시세나티드를 별도로 동시 주사했을 때와 비교해 릭시세나티드의 Cmax가 22-34%로 소폭 감소가 있기는 했으나 이 정도의 차이는 임상적으로 유의하지 않는 것으로 보였다.

단독 요법으로써 릭시세나티드를 복부나 삼각근 또는 넓적다리에 피하 주사했을 때, 흡수율에 있어 임상적으로 유의미한 차이는 없다.

#### 분포

릭시세나티드는 인간 단백질과의 결합도가 낮다 (55%). 인슐린글라진/릭시세나티드 복합제의 피하 주사 후 릭시세나티드의 겉보기 분포용적 ( $V_z/F$ )은 약 100 L이다. 인슐린 글라진/릭시세나티드 복합제의 피하 주사 후 인슐린글라진의 겉보기 분포용적 ( $V_{ss}/F$ )은 약 1700 L이다.

## 생체변환 및 배설

인슐린글라진만을 단독 투여 받은 당뇨병 환자군 대상 약물 대사 시험 결과, 인슐린 글라진이 B 사슬의 카르복실 말단에서 빠르게 대사되어 2가지 활성 대사체인 M1 (21A-Gly-인슐린)과 M2 (21A-Gly-des-30B-Thr-인슐린)를 생성하는 것으로 나타났다. 혈장 중에 순환하는 주요 순환 화합물은 M1 대사체이다. 약동학적 결과 및 약력학적 결과에 따르면, 인슐린글라진의 피하 주사가 미치는 영향/효과는 주로 M1 대사체에 대한 노출도에 바탕을 두고 있다.

펩타이드 형태의 릭시세나티드는 사구체 여과 후 세뇨관 재흡수를 거쳐 대사 분해가 이루어져 결과적으로 보다 작은 펩타이드 및 아미노산이 되어, 이것이 단백질 대사에서 재도입된다. 제2형 당뇨병 환자군에 대한 다회투여 후 평균 말기 반감기는 약 3시간이었고 평균 겉보기 청소율 ( $CL/F$ )은 약 35 L/h이었다.

## 특수 환자군

### · 신 장애 환자

경도 신 장애 (크레아티닌 청소율이 60-90 ml/min), 중등도 신 장애 (크레아티닌 청소율 30-60 ml/min), 중증 신 장애 (크레아티닌 청소율 15-30 ml/min)가 있는 시험대상자군에서, 릭시세나티드의 AUC는 각각 46%, 51%, 87%만큼 증가하였다.

신 장애가 있는 환자군을 대상으로 인슐린글라진에 대한 시험은 실시되지 않았다. 다만, 신 장애가 있는 환자를 대상으로 한 경우, 인슐린 대사 저하로 인해 인슐린 요구량이 감소될 수도 있다.

### · 간 장애 환자

릭시세나티드는 주로 신장에 의해 배설되므로, 급성 또는 만성 간 장애 환자군을 대상으로 약동학적 시험은 실시되지 않았다. 간 기능장애가 릭시세나티드의 약동학적 특성에 영향을 미치지 않을 것으로 예상된다.

간 장애가 있는 당뇨병 환자군을 대상으로 인슐린글라진을 투여하는 시험을 실시한 바 없다. 간 장애가 있는 환자군을 대상으로 하는 경우, 포도당 신생합성 능력 저하 및 인슐린 대사 저하로 인해 인슐린 요구량이 감소될 수도 있다.

### · 연령, 인종, 성별, 체중

## 인슐린글라진

연령, 인종, 성별이 인슐린글라진의 약동학적 특성에 미치는 영향을 평가한 바 없다. 인슐린글라진 (100 units/ml)을 이용한 성인 대상의 대조 임상시험에서, 연령, 인종, 성별에 따른 하위군 분석 결과 안전성 및 유효성에 차이를 보이지 않았다.

## 릭시세나티드

연령은 릭시세나티드의 약동학적 특성에 임상적으로 유의미한 영향을 미치지 않는다. 당뇨병이 없는 고령 환자군을 시험대상자로 한 약동학적 시험 결과, 만 18세 ~ 45세 연령의 시험대상자 18명에 비해 릭시세나티드 20 mcg 투여를 받은 고령 환자군 (만 65세 ~ 74세 연령의 시험대상자 11명 + 만 75세 이상의 시험대상자 7명)에서 릭시세나티드 20 µg 투여시 AUC가 평균 29%만큼 증가한 것으로 나타났는데, 이러한 결과는 고령 연령군의 저하된 신장 기능과 관계가 있는 것으로 보인다.

백인 환자군, 일본인 환자군, 중국인 환자군을 시험대상자로 한 약동학적 시험 결과를 바탕으로 할 때, 민족 (ethnic origin)이 릭시세나티드의 약동학적 특성에 임상적으로 유의미한 영향을 미치지 않았다.

성별은 릭시세나티드의 약동학적 특성에 임상적으로 유의미한 영향을 미치지 않는다.

체중은 릭시세나티드의 AUC에 임상적으로 유의미한 영향을 미치지 않는다.

### · 면역원성

항-릭시세나티드 항체가 존재할 때에는, 용량 수준에 관계없이 릭시세나티드 노출도와 노출도의 변동성이 현저히 증가한다.

#### · 소아 환자군

만 18세 미만의 소아 및 청소년을 대상으로 이 약을 투여한 임상시험은 수행된 바 없다.

### 3) 임상시험 정보

제 2형 당뇨병 환자군을 대상으로 한 무작위 배정 임상시험 3건에서 혈당 조절에 대한 이 약의 안전성 및 유효성을 평가하였다.

#### ① 부가요법 [인슐린 치료 경험이 없는 환자군]

OAD로 충분히 조절되지 않는 제2형 당뇨병 환자군을 대상으로 한 임상시험.

개별 성분인 인슐린글라진 (100 units/ml)과 릭시세나티드 (20 mcg) 각각에 비교해 이 약의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 공개, 30주간의 활성 대조 시험에서 총 1170명의 제2형 당뇨병 환자들을 무작위 배정하였다.

메트포르민을 단독으로 투여 받거나 메트포르민과 함께 이차 OAD로써 설포닐우레아계나 글리니드계 약물 혹은 SGLT-2 (sodium-glucose co-transporter-2) 저해제나 DPP-4 (dipeptidyl peptidase-4) 저해제를 투여 받았고, 이 치료법으로 적절하게 혈당이 조절되지 않은 (HbA1c 범위가 이전에 메트포르민만을 투여 받은 환자의 경우 7.5% ~ 10%, 이전에 메트포르민과 함께 이차 OAD 치료를 병행한 환자의 경우 7.0% ~ 9%) 제2형 당뇨병 환자들이 4주간의 도입기(run-in period)에 들어갔다. 이와 같은 도입기 동안 메트포르민 투여가 최적화되었고 다른 OAD의 투여는 중단되었다. 도입기 종료시점에는 여전히 적절히 혈당이 조절되지 않는 (HbA1c 가 7% ~ 10%) 환자들을 이 약 또는 인슐린글라진 또는 릭시세나티드 중 하나의 투여군에 무작위 배정되었다. 도입기를 시작한 환자 1479명 중, 1170명이 무작위 배정되었다. 무작위 배정기에 들어가지 못한 주된 사유는 도입기 종료시점에 FPG값이  $>13.9 \text{ mmol/L}$  및 HbA1c 값이  $<7\%$  이거나  $>10\%$  이었기 때문이었다.

무작위 배정된 제2형 당뇨병 환자군은 다음과 같은 특성이 있었다: 평균 연령이 만 58.4세로 대다수 (57.1%) 가 만 50세 ~ 64세였고, 50.6%가 남성이었다. 베이스라인 시점에서의 평균 BMI는  $31.7 \text{ kg/m}^2$ 로  $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$  인 환자가 63.4%였다. 평균 당뇨병 유병기간은 약 9년이었다. 메트포르민이 필수 배경요법이었고 환자들 중 58%가 스크리닝 시점에 이차 OAD를 복용한 적이 있었는데, 54%의 환자들은 설포닐우레아계 약물을 복용했다.

30주째에, 이 약은 개별 성분의 각각의 투여에 비해 통계적으로 유의한 HbA1c 개선을 초래하였다 ( $p < 0.0001$ ). 이러한 일차 평가변수에 대해 사전 지정된 분석 결과, 관찰된 차이는 베이스라인시점 HbA1c ( $<8\%$  또는  $\geq 8\%$ ) 또는 베이스라인시점 OAD 투여현황 (메트포르민 단독 또는 메트포르민 + 이차 OAD)과 관련하여 일치하였다.

이 시험의 다른 평가변수들에 대해서는 아래 표 및 그림을 참고한다.

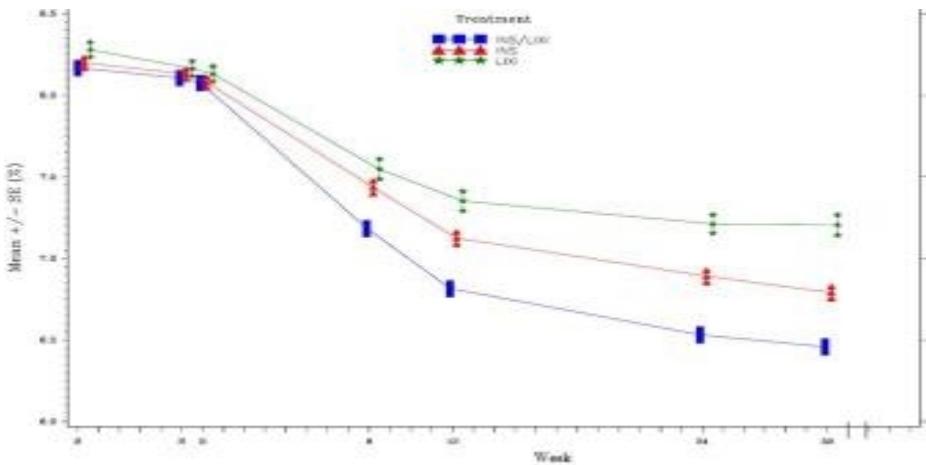
표 1. 메트포르민 부가요법의 30주간 이 약의 투여 결과 - mITT군

	이 약	인슐린글라진	릭시세나티드
시험대상자 수 (mITT)	468	466	233
HbA1c (%)			
베이스라인시점 (평균; 도입기후 (post run-in phase))	8.1	8.1	8.1
시험 종료시점 (평균)	6.5	6.8	7.3
베이스라인 대비 LS 변화량 (평균)	-1.6	-1.3	-0.9
인슐린글라진과의 차이 [95% 신뢰구간] ( $p$ 값)		-0.3 [-0.4, -0.2] ( $<0.0001$ )	
릭시세나티드와의 차이 [95% 신뢰구간]			-0.8 [-0.9, -0.7]

(p값)			(<0.0001)
30주째에 HbA1c <7%에 도달한 환자 수 (%)*	345 (74%)	277 (59%)	77 (33%)

\*사전 지정된 스텝다운(step-down) 검사 절차에 포함되어 있지 않음.

그림1. 30주 치료기간에 따른 평균 HbA1c(%) - mITT군



이 약 투여군의 환자들은 인슐린글라진 투여군 (-2.66 mmol/L; 차 -0.69 mmol/L) 및 릭시세나티드 투여군 (-1.95 mmol/L; 차 -1.40 mmol/L) (두 비교 모두  $p<0.0001$ ) 환자들에 비해 베이스라인 시점부터 30주째까지의 평균 7시점 자가 모니터링 혈당 (SMPG) 프로파일에 있어 통계적으로 유의한 차이를 보이는 더 큰 폭의 감소를 보고하였다. 이 약 투여군과 인슐린글라진 투여군 간에 유사했던 아침식사 전 혈당치만 제외하면, 모든 시점에서, 30주간의 평균 혈당치는 인슐린글라진 투여군 및 릭시세나티드 투여군에서보다 이 약 투여군에서 더 낮았다.

## ② 기저 인슐린에서 전환

기저 인슐린으로 불충분하게 조절된 제2형 당뇨병 환자군을 대상으로 한 임상시험.

인슐린글라진 (100 units/ml)과 비교해 이 약의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 30주간의 무작위배정, 활성 대조, 공개형, 2개 치료군, 평행군, 다기관 시험에 총 736명의 제2형 당뇨병 환자들이 참여하였다.

스크리닝 절차를 거친 환자들은 제2형 당뇨병 환자에 해당하였고 최소 6개월 이상 동안 기저 인슐린을 받은 상태였는데, 기저 인슐린만을 단독으로 또는 1~2가지의 OAD (메트포르민 또는 설포닐우레아제나 글리니드계 약물 혹은 SGLT-2 저해제나 DPP-4 저해제)와 병용하여 15 ~ 40 U의 안정된 일일 용량을 투여 받았으며, 이들의 HbA1c는 7.5% ~ 10% 범위 내였고 (스크리닝 시점에 평균 HbA1c가 8.5%), 공복혈당(FPG)은 이전 당뇨 치료법에 따라 10.0 mmol/L 또는 11.1 mmol/L이하였다.

스크리닝 후, 시험에 참여하기에 적합한 환자들 ( $n=1018$ )이 6주간의 도입기에 들어갔는데, 이 기간에 환자들은 인슐린글라진 투여를 지속하거나 다른 기저 인슐린을 투여 받았던 경우 인슐린글라진으로 치료법을 전환했으며, (이전에 투여 받은 경우)메트포르민을 계속 투여 받으면서 인슐린 투여용량을 적정/안정화하였다. 이외에 다른 OAD는 투여를 중단하였다.

도입기 종료 후, HbA1c가 7 ~ 10% 범위 내에 있고 FPG  $\leq 7.77$  mmol/L이며 인슐린글라진 일일용량이 20 ~ 50 units인 환자들을 이 약 투여군 ( $n=367$ )이나 인슐린글라진 투여군( $n=369$ ) 중 하나로 무작위 배정하였다.

이 제2형 당뇨병 환자군은 다음과 같은 특성을 가지고 있었다. 평균 연령이 만 60.0세로, 대다수 (56.3%)가 만 50~64세 연령에 속했고 53.3%가 여성이었다. 베이스라인 시점의 평균 BMI는  $31.1 \text{ kg/m}^2$ 였는데 57.3%의 환자들이  $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ 에 해당하였다. 평균 당뇨병 유병기간은 약 12년이었고 평균 이전 기저 인슐린 치료기간은 약 3년이었다. 스크리닝 시점에, 64.4%의 환자들이 기저 인슐린으로서 인슐린글라진을 투여 받는 중이었으며 95.0%는 최소 1가지 이상의 OAD를 병용약물로 투여 받고 있었다.

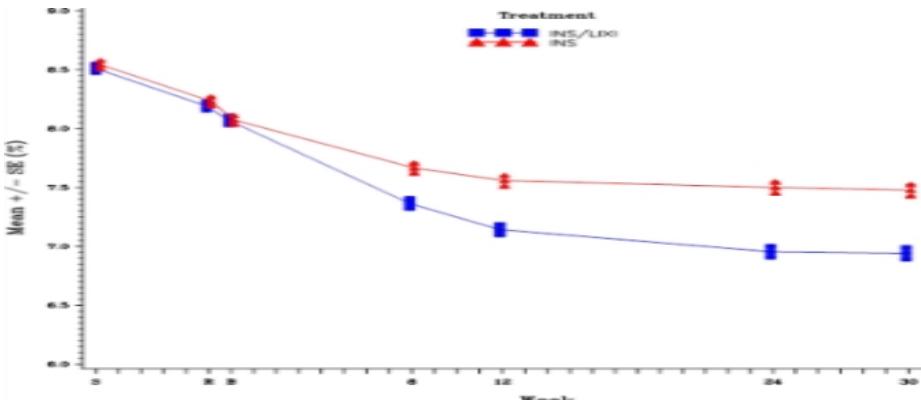
30주째에 이 약은 인슐린글라진에 비해 통계적으로 유의한 HbA1c 개선 ( $p<0.0001$ )을 초래하였다.

표2. 기저 인슐린 투여로 조절되지 않는 제2형 당뇨병환자에서 30주간 이 약의 투여 결과 - mITT군

	이 약	인슐린글라진
시험대상자 수 (mITT)	366	365
HbA1c (%)		
베이스라인시점 (평균; 도입기 후)	8.1	8.1
투여종료시점 (평균)	6.9	7.5
베이스라인 대비 LS 변화량 (평균)	-1.1	-0.6
인슐린글라진과의 차이		-0.5
[95% 신뢰구간]		[-0.6, -0.4]
(p값)		(<0.0001)
30주째에 HbA1c <7%에 도달 한 환자 [n (%)] *	201 (54.9%)	108 (29.6%)

\*사전 지정된 스텝다운(step-down) 검사 절차에 포함되어 있지 않음.

그림2. 30주 치료기간에 따른 평균 HbA1c(%) - mITT군



### ③ GLP-1 수용체 효능제에서 전환

GLP-1 수용체 효능제로 불충분하게 조절된 제2형 당뇨병 환자군을 대상으로 한 임상시험.

26주간 무작위배정, 공개 임상시험에서 이전과 동일한 GLP-1 수용체 효능제로 치료한 경우와 비교하여 이 약의 유효성 및 안전성이 연구되었다. 최소 4개월간 리라글루ти드 또는 엑세나타이드 또는 최소 6개월간 둘라글루티드, 알비글루티드 또는 엑세나타이드 서방형으로 치료되는 동안 적절하게 조절되지 않은(HbA1c 7 ~ 9 % 범위 내) 514명의 제2형 당뇨병 환자들이 참여하였다. 모두 최대 내약 용량이었고, 메트포르민 단독 또는 피오글리타존, SGLT-2 저해제 또는 둘 다와 병용하였다. 적격한 환자는 이전의 OAD 외에 이 약 또는 이전 치료인 GLP-1 수용체 효능제를 지속하도록 무작위 배정되었다.

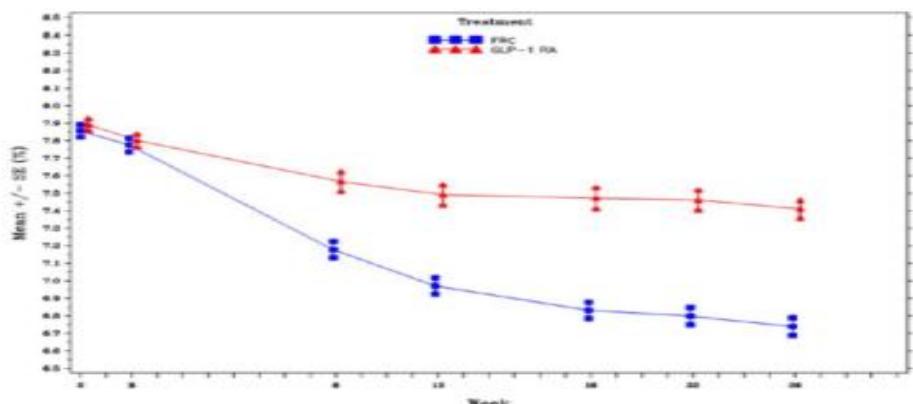
스크리닝 시점에서 환자의 59.7%는 GLP-1 수용체 효능제를 1일 1회 또는 1일 2회 투여 받았고, 40.3%는 GLP-1 수용체 효능제를 주 1회 투여받았다. 스크리닝 시점에서 6.6%의 환자들은 피오글리타존을, 10.1%의 환자들은 SGLT-2 저해제를 메트포르민과 병용하였다. 시험 환자군은 다음과 같은 특성이 있었다: 평균 연령이 만 59.6세로, 52.5%가 남성이었다. 평균 당뇨병 유병기간은 11년, 이전의 GLP-1 수용체 효능제 요법의 평균 기간은 1.9년, 평균 BMI는 약  $32.9 \text{ kg/m}^2$ , 평균 eGFR은  $87.3 \text{ ml/분}/1.73\text{m}^2$  이고  $90.7\%$ 의 환자는  $\text{eGFR} \geq 60 \text{ ml/min}$  이었다.

26주째에 이 약은 통계적으로 유의한 HbA1c 개선 ( $p < 0.0001$ )을 초래하였다. 스크리닝에 사용된 GLP-1 수용체 효능제 하위군(1일 1회/2회 또는 주간 제형)에 의해 사전 지정된 분석은 26주차에 HbA1c 변화가 각 서브그룹에서 유사하고 전체 환자군에 대한 1차 분석과 일관됨을 나타냈다. 26주째에 이 약의 평균 1일 투여량은 43.5 용량 단계였다. 이 시험의 다른 평가변수에 대해서는 아래 표 및 그림을 참고한다.

표3. GLP-1 수용체 효능제로 조절되지 않은 제2형 당뇨병 환자에서 26주간 이 약의 투여 결과 - mITT군

	이 약	GLP-1 수용체 효능제
시험대상자 수 (mITT)	252	253
HbA1c (%)		
베이스라인시점 (평균; 도입기 후)	7.8	7.8
투여종료시점 (평균)	6.7	7.4
베이스라인 대비 LS 변화량 (평균)	-1.0	-0.4
GLP-1 수용체 효능제와의 차이		-0.6
[95% 신뢰구간]		[-0.8, -0.5]
(p값)		(<0.0001)
26주째에 HbA1c <7%에 도달한 환자 [n (%)]	156 (61.9%)	65 (25.7%)
GLP-1 수용체 효능제와의 비율 차이		36.1%
[95% 신뢰구간]		[28.1% ~ 44.0%]
P값		(<0.0001)

그림3. 26주 치료기간에 따른 평균 HbA1c (%) - mITT군



#### 4) 비임상 정보

인슐린글라진과 릭시세나티드 병용투여의 반복투여 독성이나 발암성, 유전독성 또는 생식독성을 평가하기 위한 동물 대상 시험을 실시한 바 없다.

#### 인슐린글라진

전통적인 안전성 약리시험, 반복투여 독성시험, 유전독성 시험, 발암가능성 시험, 생식독성 시험이 실시 되었으며, 인슐린의 작용기전(혈당강하 효과)에 의한 영향 이외에 추가적인 독성은 관찰되지 않았다.

#### 릭시세나티드

2년간의 피하주사 발암성 시험 결과, 랫트와 마우스에서 비치명적 C-세포 갑상선 종양이 관찰되었으며 이와 같은 결과는 설치류가 특히 민감한 비-유전독성 GLP-1 수용체 매개 메커니즘에 기인하는 것으로 판단된다. 랫트의 경우 모든 용량에서 C-세포 과형성 및 선종이 관찰되어 최대무독성용량(NOEL)을 정의할 수 없었다. 마우스의 경우에는, 치료용량에서의 인간 노출도에 비해 9.3배 높은 노출비에서 이와 같은 작용이 발생하였다. 마우스에서 C-세포 암종은 관찰되지 않았고 인간 치료용량에 대한 노출비를 약 900배로 했을 때 랫트에서 C-세포 암종이 발생했다.

마우스를 대상으로 한 2년간의 피하주사 발암성 시험 결과, 중간용량군에서 97배의 노출비에 해당하는 통계적으로 유의한 증가를 보이는 자궁내막 내 선암 3례가 관찰되었다. 치료와 관련이 있는 영향이 입증되지 않았다.

동물 시험 결과, 랫트의 수컷 수태능 및 암컷 수태능에 미치는 직접적인 유해 영향이 확인되지 않았다. 릭시세나티드를 투여 받은 개에서 가역적인 고환 및 부고환 병변이 관찰되었다. 건강한 남성 시험대상자군에서는 정자형성에 미치는 관련 영향이 관찰되지 않았다.

배/태자 발생 시험 결과, 릭시세나티드의 모든 용량군 (인간 노출량에 비해 5배의 노출비)의 랫트에서 그리고 릭시세나티드의 고용량군 (인간 노출량에 비해 32배의 노출비)의 토끼에서 기형, 발육지연, 골형성 지연, 골격 영향이 관찰되었다. 두 동물 종 모두에서, 사료 섭취량 감소 및 체중 감소를 특징으로 한 경미한 모체 독성이 있었다. 후기 수태기간 및 수유 기간 동안 고용량의 릭시세나티드를 투여 받은 수컷 랫트에서 신생자(neonatal) 성장이 저하되었고 새끼 사망률의 경미한 증가가 관찰되었다.