

ILNICKA, Natalia, ZUZIAK, Patrycja, SADLIK, Maria, MATYJA, Daria and ABOD, Leila. Andexanet alfa - what we know about this promising drug. *Journal of Education, Health and Sport*. 2023;16(1):174-183. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.16.01.016> <https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/45607> <https://zenodo.org/record/8326666>

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of December 21, 2021. No. 32343. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences). Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 21 grudnia 2021 r. Lp. 32343. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przynależność dyscypliny naukowej: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu). © The Authors 2023; This article is published with open access at License Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited. The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper. Received: 09.08.2023. Revised: 24.08.2023. Accepted: 06.09.2023. Published: 09.09.2023.

Andexanet alfa - what we know about this promising drug

Natalia Ilnicka^{1*}, Patrycja Zuziak², Maria Sadlik³, Daria Matyja⁴, Leila Abod⁵

¹ Regional Specialist Hospital in Wrocław, Research and Development Centre; H. Kaminski Street 73a, 51-124 Wrocław, Poland; ORCID iD: 0000-0002-7149-8534

² T. Marciniak Lower Silesian Specialist Hospital - Emergency Medicine Centre; Fieldorfa 2, 54-049 Wrocław, Poland; ORCID iD: 0000-0003-3612-0349

³ Jan Mikulicz-Radecki University Teaching Hospital; Borowska 213, 50-556 Wrocław, Poland; ORCID iD: 0000-0001-8255-9200

⁴ J. Gromkowski Regional Specialist Hospital; Koszarowa 5, 51 - 149 Wrocław Poland; ORCID iD: 0000-0002-9046-7821

⁵ Jan Mikulicz-Radecki University Teaching Hospital; Borowska 213, 50-556 Wrocław, Poland; ORCID iD: 0000-0002-5895-0944

*Corresponding Author

ABSTRACT

Introduction and purpose. Andexanet alfa (AA) is a recombinant modified version of human activated factor X. It is used as an antidote for apixsaban and rivaroxaban when reversal of anticoagulation due to life-threatening or uncontrolled bleeding is necessary. The aim of this paper is to present AA's characteristics, treatment costs, clinical trial outcomes, and its use in medicine.

Material and methods. A review of the available literature was performed by searching the PubMed and GoogleScholar databases using the following keywords: “andexanet alfa”, “factor Xa inhibitors”, “anticoagulant reversal”.

Literature analysis. AA sequesters factor Xa inhibitors, which reactivates the endogenous factor Xa and reverses the anticoagulant effect. It is well tolerated, with a rapid onset of action. Side effects such as pneumonia, urinary tract infections and augmented thromboembolic risk have been observed. There are two dosing regimens, dependant on the ingested anticoagulant dose. Single dose cost is as high as 30 or 60 thousand USD.

Conclusion. AA represents a therapeutic advancement and can prove life-saving in patients who experience an acute major bleeding while treated with direct oral anticoagulants. Single dose cost is high, therefore its availability for use may be restricted.

Keywords. andexanet alfa; factor Xa inhibitors; anticoagulant reversal

Wstęp

Czynnik Xa jest aktywowaną formą czynnika krzepnięcia X. Czynnik X to enzym, endopeptydaza serynowa, która odgrywa kluczową rolę na kilku etapach układu krzepnięcia.¹ Bezpośrednie (apiksaban, edoksaban, rywaroksaban i betriksaban) lub pośrednie (fondaparynuks i niskocząsteczkowa heparyna enoksaparyna) inhibitory czynnika Xa (anty-FXa) są skutecznymi antykoagulantami stosowanymi w leczeniu i profilaktyce choroby zakrzepowo-zatorowej oraz w zapobieganiu udarom u osób z migotaniem przedsionków. Mimo że leki te wiążą się z mniejszym ryzykiem krwawienia w porównaniu z antagonistami witaminy K (np. warfaryną), to ryzyko powikłań krwotocznych jest wciąż obecne.² Andeksanet alfa (AA) to pierwsze w swojej klasie rekombinowane zmodyfikowane białko czynnika Xa, które zostało stworzone jako uniwersalne antidotum odwracające przeciwwzakrzepowe działanie bezpośrednich lub pośrednich inhibitorów czynnika Xa. AA wiąże się z inhibitorami czynnika Xa, neutralizując ich działanie przeciwwzakrzepowe poprzez zapobieganie wiązania się tych inhibitorów z endogennym czynnikiem Xa.²⁻⁵ Ponieważ czas półtrwania DOAC (*direct oral anticoagulants*) wynosi od 7 do 13 godzin, nie jest jasne, ilu

pacjentów faktycznie potrzebowałyby AA w praktyce klinicznej, gdyż samo zaprzestanie przyjmowania DOAC może okazać się wystarczające do skutecznego opanowania krwawienia. Niemniej jednak dostępność AA w przypadkach ciężkiego lub zagrażającego życiu krwawienia związanego z DOAC stanowi postęp terapeutyczny i może zapewnić dodatkowy komfort, także psychiczny, podczas leczenia przeciwkrzepliwego. Oprócz tego, jego zastosowanie może być istotnie przydatne w przypadku zagrażającego życiu krwawienia lub konieczności zabiegu chirurgicznego.^{6,7} Celem tej pracy jest zaznajomienie czytelnika z mechanizmem działania, skutecznością, bezpieczeństwem stosowania, rekomendowanymi dawkami oraz kosztami leczenia AA, a także wynikami badań klinicznych, w wyniku których został on dopuszczony do użytku, jak i jego aktualnym zastosowaniem w medycynie.

Materialy i metody

Praca ta powstała w oparciu o artykuły pochodzące z baz danych PubMed oraz Google Scholar. W wyszukiwaniu użyte zostały następujące pojęcia: „andexanet alfa”, „factor Xa inhibitors” oraz „anticoagulant reversal”.

Analiza dostępnej literatury

Andeksanet alfa – remedium w przypadku wystąpienia krwawień

Pierwszym środkiem odwracającym działanie DOAC zatwierdzonym do użytku klinicznego był idarucyzumab, fragment humanizowanego przeciwciała, który w ciągu kilku minut całkowicie odwraca antykoagulacyjne działanie dabigatranu.⁸ Do tej pory, by odwrócić krwawienie po leczeniu inhibitorami czynnika Xa, możliwe było jedynie zaprzestanie podawania DOAC, monitorowanie hemodynamiczne, resuscytacja płynami i preparatami krwiopochodnymi, kompresja mechaniczna i wreszcie interwencja zabiegowa. Środki, takie jak nieaktywny 4-czynnikowy koncentrat zespołu protrombiny (Kcentra), aktywny koncentrat zespołu protrombiny (Feiba) i świeżo mrożone osocze, były stosowane, gdy pacjenci nie reagowali na niespecyficzne metody odwrócenia działania przeciwzakrzepowego.⁹ Niedawno badanie ANNEXA-4 wykazało, że AA odwraca przeciwzakrzepowe działanie bezpośrednich i pośrednich inhibitorów FXa. W wyniku tego AA został zarejestrowany w USA (maj 2018 r.) i warunkowo dopuszczony do użytku w Europie (kwiecień 2019 r.) do odwracania działania apiksabanu i rywaroksabanu u pacjentów, u których wystąpiło zagrażające życiu krwawienie. Pełną zgodę na dopuszczenie do obrotu wydano natomiast w Japonii w marcu 2022 r., w tym na odwrócenie działania edoksabanu.¹⁰

Farmakodynamika

AA jest genetycznie zmodyfikowaną odmianą białka ludzkiego czynnika Xa, która jest nieaktywna katalitycznie, ale zachowuje podobieństwo strukturalne do endogennego czynnika Xa. Modyfikacje oznaczają, że AA nie jest w stanie rozszczepiać i aktywować protrombiny oraz nie może składować się w kompleks protrombinazy. AA wiąże się z apiksabanem, betrixabanem, edoksabanem i rywaroksabanem z wysokim powinowactwem, podobnym do obserwowanego w przypadku endogennego czynnika Xa. W konsekwencji AA sekwestruje inhibitory czynnika Xa, prowadząc do odwrócenia ich przeciwzakrzepowego działania i przywrócenia aktywności endogennego czynnika Xa.² Zaobserwowano również wiązanie i hamowanie inhibitora szlaku czynnika tkankowego (TFPI), który jest pierwszą linią hamowania krzepnięcia krwi, a także blokowanie wczesnych etapów kaskady krzepnięcia poprzez wiązanie i hamowanie czynników VIIa i Xa.¹¹

Farmakokinetyka

AA ma objętość dystrybucji w przybliżeniu równą objętości 9 l i klirens wynoszący blisko 6 l/godz. Okres półtrwania wynosi około 4 godzin.¹² Początek działania występuje 2–5 minut po podaniu dożylnym.⁶

Badania kliniczne

Badanie farmakokinetyczne I fazy przeprowadzono w 2012 roku na 32 zdrowych dorosłych ochotnikach. Istotne zdarzenia niepożądane obejmowały 1 przypadek obustronnego zapalenia płuc i 3 przypadki reakcji związanych z infuzją.^{6,13} W kilku badaniach II fazy wykazano zależne od dawki odwrócenie działania przeciwkrzepliwego u zdrowych ochotników, którzy otrzymywali apiksaban, rywaroksaban, betriksaban, edoksaban i enoksaparynę.^{14,15} Preparat Andexxa został zatwierdzony przez amerykańskie *Food and Drug Administration* (FDA) maju 2018 roku w oparciu o dane z badania III fazy ANNEXA-A (NCT02207725) i ANNEXA-R (NCT02220725) oraz dane pośrednie z trwającego wówczas badania ANNEXA-4 (NCT02329327).^{2,6} Badania ANNEXA-A i ANNEXA-R były prowadzone od marca 2014 do maja 2015 na zdrowych ochotnikach i miały na celu ocenę zdolności AA do odwracania antykoagulacji odpowiednio z apiksabanem lub rywaroksabanem. Badania były randomizowane, podwójnie ślepe i kontrolowane placebo, z których każde składało się z 2 części, w których uczestnicy otrzymywali bolus dożylny AA - w części 1 lub bolus dożylny, po którym następował ciągły wlew – w części 2. Pierwszorzędownym punktem końcowym obu badań była procentowa zmiana aktywności inhibitora czynnika Xa. W badaniu ANNEXA-A uczestnicy otrzymywali apiksaban w dawce 5 mg doustnie dwa razy dziennie przez 3,5 dnia. Trzy godziny po ostatniej dawce otrzymywali bolus 400 mg AA w dawce 30

mg/min lub bolus 400 mg, a następnie ciągły wlew 4 mg/min przez 120 minut. W badaniu ANNEXA-R uczestnicy otrzymywali rywaroksaban w dawce 20 mg doustnie raz dziennie przez 4 dni. Po 4 godzinach od ostatniej dawki otrzymywali andexanet w bolusie 800 mg lub bolusie 800 mg, po którym następował ciągły wlew 8 mg/min przez 120 minut. Aktywność inhibitora czynnika Xa była istotnie zmniejszona w obu badanych grupach, które otrzymały bolus AA w porównaniu z placebo ($94\% \pm 2\%$ vs $21\% \pm 9\%$ w badaniu apiksabanu i $92\% \pm 11\%$ vs $18\% \pm 15\%$ w badaniu z rywaroksabanem; $P < 0,001$ dla obu). Początek działania był szybki, w ciągu 2–5 minut po podaniu bolusa, a aktywność inhibitora czynnika Xa utrzymywała się przez 2 godziny. Aktywność anti-FXa była również znacząco zmniejszona w obu badanych grupach, które otrzymały bolus AA, a następnie ciągły wlew ($92\% \pm 3\%$ vs $33\% \pm 6\%$ w badaniu z apiksabanem i $92\% \pm 2\%$ vs $45\% \pm 12\%$ w badaniu z rywaroksabanem; $P < 0,001$ dla obu). Efekt ten utrzymywał się przez 1–2 godziny po infuzji.^{6,16}

Badanie ANNEXA-4 było wieloośrodkowym, prospektywnym, jednogrupowym badaniem fazy IIIb/IV, które zostało zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania AA u pacjentów z ostrym poważnym krwawieniem, które potencjalnie zagrażało życiu, przyjmujących inhibitor FXa.^{10,11,17} Do badania włączono 479 pacjentów ze średnią wieku 78 lat. Mediana czasu od przyjęcia ostatniej dawki wyniosła 11,4 godziny, przy czym 245 (51%) przyjmowało apiksaban, 176 (37%) rywaroksaban, 36 (8%) edoksaban i 22 (5%) enoksaparynę. Krwawienie występowało głównie wewnątrzczaszkowo ($n=331$ [69%]) lub z przewodu pokarmowego ($n=109$ [23%]). U kwalifikujących się do oceny pacjentów otrzymujących apiksaban ($n=172$) mediana aktywności anti-FXa zmniejszyła się z 146,9 ng/ml do 10,0 ng/ml (redukcja, 93% [95% CI, 94-93]); u pacjentów leczonych rywaroksabanem ($n=132$) zmniejszyło się z 214,6 ng/ml do 10,8 ng/ml (94% [95% CI, 95-93]); u pacjentów leczonych edoksabanem ($n=28$) zmniejszyło się z 121,1 ng/ml do 24,4 ng/ml (71% [95% CI, 82-65]); a u pacjentów z enoksaparyną ($n=17$) zmniejszyło się z 0,48 j.m./ml do 0,11 j.m./ml (75% [95% CI, 79-67]). Doskonała lub dobra hemostaza wystąpiła u 274 z 342 ocenianych pacjentów (80% [95% CI, 75-84]). Zdarzenia zakrzepowe wystąpiły u 50 (10%) pacjentów. Po wznowieniu doustnego leczenia przeciwkrzepliwego nie wystąpiły epizody zakrzepowe.¹⁰












Bezpieczeństwo

Stosowanie AA wiąże się z ryzykiem zakrzepowo-zatorowym, ryzykiem niedokrwienia, zatrzymania akcji serca i nagłej śmierci.¹⁸ W opublikowanych wynikach badania ANNEXA-4 zdarzenia zakrzepowe zgłoszono u 10% pacjentów.¹⁰ Należy wziąć pod uwagę, że średni

wiek osób biorących udział w badaniu ANNEXA-4 wynosił 78 lat i dotyczył pacjentów z epizodami zakrzepowymi i chorobami sercowo-naczyniowymi w wywiadzie. Co więcej, tylko 1 z 12 pacjentów, u których wystąpił incydent zakrzepowy, stosował terapeutyczne leczenie przeciwzakrzepowe przed zdarzeniem.^{6,19} Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi zgłaszanymi u pacjentów otrzymujących lek były infekcje dróg moczowych i zapalenie płuc.^{6,12} W badaniach ANNEXA-A i ANNEXA-R najczęstszym zdarzeniem niepożądanym były łagodne reakcje związane z infuzją, takie jak zaczerwienienie i uczucie gorąca.^{6,16} Jako że AA jest zmodyfikowaną odmianą ludzkiego białka, obarczony jest potencjałem immunogenności. W badaniach ANNEXA-A, ANNEXA-R i ANNEXA-4 nie rozwinęły się przeciwciała przeciwko czynnikowi X lub czynnikowi Xa ani przeciwciała neutralizujące przeciwko AA. Nieneutralizujące przeciwciała przeciwko AA rozwinęły się natomiast u 17% uczestników, którzy otrzymali lek w badaniach ANNEXA-A i ANNEXA-R (n = 17) oraz u 6% pacjentów w badaniu ANNEXA-4 (n = 6). Sugeruje to, że klinicznie istotna immunogenność nie występuje po pojedynczej dawce AA. Bezpieczeństwo więcej niż 1 dawki AA u ludzi nie zostało jeszcze zbadane.^{6,12,16}

Dawkowanie i koszt

AA jest w użyciu w fiolkach zawierających 100 lub 200 mg liofilizowanego proszku. Fiolki należy przechowywać w lodówce w temperaturze od 2 do 8 stopni C.^{12,20} Lek rozpuszczany jest w sterylnej wodzie do wstrzykiwań, po czym podawany jest w bolusie po którym następuje ciągła infuzja dożylna. Istnieją 2 zatwierdzone schematy dawkowania, które wywodzą się ze schematów stosowanych w 2 części badań ANNEXA-A i ANNEXA-R oraz badaniu ANNEXA-4. Schemat podawania małych dawek to bolus 400 mg z szybkością 30 mg/min, a następnie wlew dożylny z szybkością 4 mg/min przez maksymalnie 120 minut. Schemat dużych dawek to bolus 800 mg z szybkością 30 mg/min, a następnie wlew dożylny z szybkością 8 mg/min przez maksymalnie 120 minut. Schemat należy wybrać na podstawie dawki i czasu, jaki upłynął od ostatniego przyjęcia przez pacjenta inhibitora czynnika Xa (Tabela 1.).^{6,18,21}

Tabela 1. Dawkowanie adeksanetu alfa			
Inhibitor FXa	Ostatnia dawka inhibitora FXa	<8 godzin temu lub nieznane	≥      — 
Apiksaban	≤  ? 	Mała dawka	Mała dawka
	5 mg lub nieznana	Duża dawka	
Rywaroksaban	≤   ? 	Mała dawka	
	10 mg lub nieznana	Duża dawka	
<p>Mała dawka: początkowy bolus dożylny 400 mg z szybkością docelową 30 mg/min, a następnie ciągła infuzja dożylna 4 mg/min przez 120 minut.</p> <p>Duża dawka: początkowy bolus dożylny 800 mg z szybkością docelową 30 mg/min, a następnie ciągła infuzja dożylna 8 mg/min for up to 120 minut.</p> <p>FXa: czynnik krzepnięcia Xa.</p>			

Średnia cena hurtowa AA wynosi 3300 USD za 100 mg fiołki. W związku z tym koszt 1 dawki szacuje się na 29 700 USD za schemat z niską dawką, czyli 9 fiołek i 59 400 USD za schemat z dużą dawką, tj. 18 fiołek.⁶

Wnioski

AA jest katalitycznie nieaktywnym, rekombinowanym, zmodyfikowanym ludzkim białkiem czynnika Xa, które wiąże i sekwestruje inhibitory FXa, przywracając w ten sposób normalną funkcję hemostatyczną endogennego FXa. AA szybko odwraca aktywność anty-FXa, przywraca wytwarzanie trombiny i zmniejsza stężenie niezwiązanych (aktywnych) leków będących inhibitorami FXa. AA jest zatwierdzony do stosowania w celu odwrócenia zagrażających życiu lub niekontrolowanych krwawień u pacjentów leczonych apiksabanem lub rywaroksabanem w USA i Europie oraz apiksabanem, rywaroksabanem i endoksabanem w Japonii. Wydaje się lekiem bezpiecznym i dobrze tolerowanym. Kosz kuracji jest natomiast wysoki, co stanowi pewne ograniczenie dla jego stosowania. Jest za to pierwszym lekiem, który bezpośrednio odwraca działanie niektórych DOAC, dlatego stanowi nie tylko postępowanie terapeutyczne, ale także może prowadzić do zmniejszenia obaw co do ryzyka krwawienia związanego ze stosowaniem DOAC.

Oświadczenia

Wkład autorski

Koncepcja, NI i MS; metodologia, DM; oprogramowanie, MS; sprawdzenie, PZ; analiza formalna, LA; badanie, PZ; zasoby, NI; przechowywanie danych, DM; pisanie –

przygotowanie szkicu pierwotnego, NI, MS; pisanie – weryfikacja i redakcja, MS; wizualizacja, DM; nadzór, PZ; administracja projektem: NI, LA.

Oświadczenie o finansowaniu

Praca ta nie otrzymała zewnętrznego dofinansowania.

Oświadczenie o konflikcie interesów

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

1. Hoffman M, Monroe DM. Coagulation 2006: a modern view of hemostasis. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2007 Feb;21(1):1-11. doi: 10.1016/j.hoc.2006.11.004
2. Heo YA. Andexanet Alfa: First Global Approval. *Drugs.* 2018 Jul;78(10):1049-1055. doi: 10.1007/s40265-018-0940-4. Erratum in: *Drugs.* 2018 Aug;78(12):1285.
3. Goldin M, Hughes GJ, Choudhary Z, et al. Reversal of Anticoagulation: Therapeutic Advances and Clinical Guidelines. *Am J Ther.* 2018;25(1):e44–e52. doi: 10.1097/MJT.0000000000000676
4. Lippi G, Sanchis-Gomar F, Favaloro EJ. Andexanet: Effectively Reversing Anticoagulation. *Trends Pharmacol Sci.* 2016 Jun;37(6):413-414. doi: 10.1016/j.tips.2016.03.002
5. Lu G, DeGuzman FR, Hollenbach SJ, et al. A specific antidote for reversal of anticoagulation by direct and indirect inhibitors of coagulation factor Xa. *Nat Med.* 2013 Apr;19(4):446-51. doi: 10.1038/nm.3102
6. Sible AM, Nawarskas JJ. Andexanet Alfa for Reversing Factor Xa Inhibition. *Cardiol Rev.* 2019 Mar/Apr;27(2):108-111. doi: 10.1097/CRD.0000000000000230
7. Levy JH, Douketis J, Weitz JI. Reversal agents for non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Nat Rev Cardiol.* 2018 May;15(5):273-281. doi: 10.1038/nrcardio.2017.223
8. Pollack CV Jr, Reilly PA, van Ryn J, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal - Full Cohort Analysis. *N Engl J Med.* 2017 Aug 3;377(5):431-441. doi: 10.1056/NEJMoa1707278
9. Abuan I, Wong KH, Bolinske B, Hale KS. Andexanet Alfa: A Recombinant Modified Human Factor Xa Protein for Drug Reversal of Rivaroxaban and Apixaban. *J Pharm Technol.* 2019 Jun;35(3):119-125. doi: 10.1177/8755122519839437

10. Milling TJ Jr, Middeldorp S, Xu L, et al; ANNEXA-4 Investigators. Final Study Report of Andexanet Alfa for Major Bleeding With Factor Xa Inhibitors. *Circulation*. 2023 Mar 28;147(13):1026-1038. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.057844
11. Carpenter E, Singh D, Dietrich E, Gums J. Andexanet alfa for reversal of factor Xa inhibitor-associated anticoagulation. *Ther Adv Drug Saf*. 2019 Nov 26;10:2042098619888133. doi: 10.1177/2042098619888133
12. Ondexxya, INN-andexanet alfa. European Medicines Agency Website. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ondexxya-epar-product-information_en.pdf. Accessed June 15, 2023.
13. Siegal D, Lu G, Leeds JM, et al. Safety, pharmacokinetics, and reversal of apixaban anticoagulation with andexanet alfa. *Blood Adv*. 2017 Sep 22;1(21):1827-1838. doi: 10.1182/bloodadvances.2017007112
14. Crowther M, Lu G, Conley P, et al. Reversal of factor Xa inhibitors-induced anticoagulation in healthy subjects by andexanet alfa (abstract 455). *Crit Care Med*. 2014;42:A1469. doi: 10.1097/01.ccm.0000457952.01186.20
15. Ghadimi K, Dombrowski KE, Levy JH, Welsby IJ. Andexanet alfa for the reversal of Factor Xa inhibitor related anticoagulation. *Expert Rev Hematol*. 2016;9(2):115-22. doi: 10.1586/17474086.2016.1135046.
16. Siegal DM, Curnutte JT, Connolly SJ, et al. Andexanet Alfa for the Reversal of Factor Xa Inhibitor Activity. *N Engl J Med*. 2015 Dec 17;373(25):2413-24. doi: 10.1056/NEJMoa1510991
17. Demchuk AM, Yue P, Zotova E, et al; ANNEXA-4 Investigators. Hemostatic Efficacy and Anti-FXa (Factor Xa) Reversal With Andexanet Alfa in Intracranial Hemorrhage: ANNEXA-4 Substudy. *Stroke*. 2021 Jun;52(6):2096-2105. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.030565. Erratum in: *Stroke*. 2021 Aug;52(8):e525.
18. Andexxa, INN-andexanet alfa. U.S Food and Drug Administration Website. <https://www.fda.gov/media/113969/download>. Accessed June 15, 2023.
19. Connolly SJ, Milling TJ Jr, Eikelboom JW, et al; ANNEXA-4 Investigators. Andexanet Alfa for Acute Major Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. *N Engl J Med*. 2016 Sep 22;375(12):1131-41. doi: 10.1056/NEJMoa1607887
20. Reed M, Tadi P, Nicolas D. Andexanet Alfa. [Updated 2023 May 16]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519499/?_x_tr_sl=en&_x_tr_tl=pl&_x_tr_hl=pl&_x_tr_pto=wapp. Accessed June 16, 2023.

- 21.** Abdulrehman J, Eikelboom JW, Siegal DM. Andexanet alfa for reversal of factor Xa inhibitors: a critical review of the evidence. *Future Cardiol.* 2019 Nov;15(6):395-404. doi: 10.2217/fca-2019-0038