

# Adecuación de dosis de anticoagulantes orales directos en un Área de Gestión Sanitaria

GUIADO-GIL AB<sup>1</sup>, HERRERA-HIDALGO L<sup>1</sup>, CANTILLANA-SUÁREZ MG<sup>2</sup>, SÁNCHEZ-PEDROSA A<sup>2</sup>, SABORIDO-CANSINO C<sup>2</sup>

1 Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla (España)

2 Servicio de Farmacia. Área de Gestión Sanitaria Sevilla Sur. Sevilla (España)

Fecha de recepción: 22/03/2018 - Fecha de aceptación: 18/06/2018

## RESUMEN

**Antecedentes y objetivos:** Evaluar la adecuación de la dosis prescrita de anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) en pacientes con fibrilación auricular no valvular (FANV) y valorar el grado de aceptación de la intervención farmacéutica (IF) por parte de los facultativos tras la emisión de recomendaciones de ajuste de dosis por el Servicio de Farmacia.

**Pacientes:** Estudio prospectivo realizado por el Servicio de Farmacia de un Área de Gestión Sanitaria sobre pacientes adultos con diagnóstico de FANV y con prescripción activa de ACOD entre julio y agosto de 2017. La variable principal fue el grado de adecuación posológica, y como variable secundaria se midió el porcentaje de aceptación de la IF. La revisión de dosis se realizó en base al informe para el uso de ACOD en la prevención del ictus y la embolia sistémica

en pacientes con FANV de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) y las fichas técnicas de cada medicamento. Los pacientes con inadecuación de dosis, se clasificaron en infradosificados o sobredosificados. **Resultados:** Se identificaron 60 (9%) prescripciones inadecuadas, el 75% por sobredosificación. Su distribución por principio activo fue: 23 dabigatrán, 30 rivaroxabán, 2 apixabán y 5 edoxabán. Se comunicaron 52 casos de prescripciones inadecuadas. El grado de aceptación de la IF fue del 26,9%. No hubo ninguna modificación de dosis en los pacientes infradosificados.

**Conclusiones:** El número de pacientes con dosis inadecuadas de ACOD fue bajo, la mayoría por sobredosificación. El grado de aceptación de la IF fue relativamente bajo, especialmente en pacientes infradosificados.

Palabras clave: **Dabigatrán, rivaroxabán, edoxabán, apixabán, fibrilación auricular, dosificación.**

## *Dose adjustment of direct oral anticoagulants in a Healthcare Management Area*

### SUMMARY

**Background and objectives:** To evaluate the adequacy of the prescribed dose of direct oral anticoagulants (DOAC) in patients with non-valvular atrial fibrillation (NVAF) and to assess the percentage of acceptance of pharmaceutical intervention (PI) by physicians after the issuance of dosage adjustment recommendations by the Pharmacy Service.

**Patients:** Prospective study conducted by the Pharmacy Service of a Healthcare Management Area for adult pa-

tients diagnosed with NVAF and with active prescription of DOAC during July and August of 2017. The main variable was the dose adequacy, and as secondary variable, the percentage of acceptance of the PI was measured. The dose review was performed based on the report for the use of DOAC in the prevention of stroke and systemic embolism in patients with NVAF by "Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)" and the technical specifications of each drug. Patients with inadequate dose were

classified as underdosed or overdosed. **Results:** 60 (9%) inadequate prescriptions were identified, 75% due to overdosage. The distribution by drug was: 23 dabigatran, 30 rivaroxaban, 2 apixaban and 5 edoxaban. Fifty-two cases of inadequate prescriptions were reported. The percentage of acceptance of the PI was 26.9%. There was no dose modification in the underdosed patients.

**Conclusions:** The number of patients with inadequate dose of DOAC was low, mostly due to overdosage. The percentage of acceptance of the PI was relatively low, especially in underdosed patients.

Key Words: **Dabigatran, rivaroxaban, edoxaban, apixaban, atrial fibrillation, dosage.**

## INTRODUCCIÓN

La fibrilación auricular afecta aproximadamente al 2% de la población general, cifra que aumenta con la edad y la presencia de otras comorbilidades<sup>1,2</sup>. La gran mayoría de los pacientes con fibrilación auricular precisan anticoagulación oral<sup>2,3</sup>. La anticoagulación con warfarina y acenocumarol disminuye el riesgo de ictus isquémico y embolismo sistémico, y ha sido durante décadas el único tratamiento anticoagulante oral disponible<sup>4</sup>.

La aparición de nuevos anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) como el inhibidor directo de la trombina (dabigatrán) y los inhibidores directos del factor X activado (rivaroxabán, apixabán y edoxabán) han proporcionado una alternativa en el tratamiento anticoagulante oral en pacientes con fibrilación auricular no valvular (FANV). Estos fármacos presentan beneficios, pero también inconvenientes como la no disponibilidad de antídoto (salvo para dabigatrán), no se pueden eliminar mediante diálisis debido a su alta unión a proteínas plasmáticas (excepto dabigatrán), tienen escasa experiencia de uso y se desconoce su seguridad a largo plazo. De ahí que su utilización se haya discutido ampliamente en las agencias reguladoras, entre ellas la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), que publicó en 2016 un informe con los criterios y recomendaciones generales para el uso de ACOD en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con FANV<sup>5</sup>.

Además, a diferencia de los antagonistas de la vitamina K (AVK), los ACOD se administran en regímenes de dosis fija en pacientes con FANV. El empleo de dosis fijas en pacientes con función renal deteriorada, de edad avanzada y/o con comorbilidad importante aumenta el riesgo de administrar dosis subterapéuticas o excesivas.

Los objetivos del estudio fueron: evaluar la adecuación de la dosis prescrita de ACOD en base a los criterios generales recomendados por la AEMPS y valorar el grado de aceptación de la intervención farmacéutica (IF) por parte de los facultativos tras la emisión de recomendaciones de ajuste de dosis por el Servicio de Farmacia.

## PACIENTES Y MÉTODOS

### Diseño del estudio

Estudio prospectivo llevado a cabo en un Área de Gestión Sanitaria formada por un hospital de especialidades y 30 centros de salud, que atiende una población asignada de 406.701 pacientes. El estudio fue realizado por el Servicio de Farmacia y se dividió en las siguientes fases:

- Primera fase: revisión de los pacientes por el Servicio de Farmacia. Se incluyeron pacientes adultos con diagnóstico de FANV y con prescripción activa en receta electrónica de un ACOD entre los meses de julio y agosto de 2017. Se tuvieron en cuenta todas las presentaciones comerciales disponibles hasta el momento del estudio.

La selección de pacientes se realizó a través de la base de datos de facturación de recetas MicroStrategy®, perteneciente al Servicio Andaluz de Salud. Este programa recoge los datos derivados de la prescripción y dispensación de medicamentos y productos sanitarios por parte de los diferentes profesionales sanitarios.

La revisión de dosis se realizó en base al informe para el uso de ACOD en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con FANV de la AEMPS<sup>5</sup> y las fichas técnicas de cada uno de los ACOD<sup>6-9</sup>.

La recogida de datos se hizo mediante consulta de la historia clínica electrónica DIRAYA-AP® y del sistema informatizado de prescripción electrónica Prescripciones 5®.

En esta primera fase se excluyeron los pacientes con datos incompletos en la historia clínica que impedían la valoración.

- Segunda fase: revisión por los facultativos de Atención Primaria de los pacientes con inadecuación posológica. La vía de comunicación elegida fue el envío de correos electrónicos a los directores de las Unidades de Gestión Clínica de Atención Primaria para la difusión a todos los profesionales médicos. Desde la fecha del envío, los facultativos dispusieron de un mes para la revisión de la información proporcionada por el Servicio de Farmacia.

Los criterios de exclusión de esta fase fueron: exitus, prescripciones pasivas o modificadas antes de la intervención y prescripciones de pacientes adscritos a otras Áreas Sanitarias.

- Tercera fase: revisión del grado de aceptación de la intervención realizada un mes después de la difusión de los resultados de la revisión mediante consulta del sistema informatizado de prescripción electrónica Prescripciones 5®.

### Variables

Las variables de recogidas fueron: demográficas y clínicas (edad y diagnóstico que justificaba la indicación de tratamiento), posología de los ACOD prescritos y aceptación de la IF.

La variable principal del estudio fue el grado de adecuación posológica, y como variable secundaria se midió el porcentaje de aceptación de la IF.

Para evaluar la adecuación posológica se tuvieron en cuenta las siguientes recomendaciones de dosis:

- Dabigatrán: 150 mg cada 12 horas. Salvo para pacientes de edad  $\geq 80$  años o en tratamiento concomitante con verapamilo a los que se recomienda dabigatrán 110 mg cada 12 horas.
- Rivaroxabán: 20 mg cada 24 horas. Salvo para pacientes con aclaramiento de creatinina (Cl)  $< 50$  ml/min a los que se recomienda rivaroxabán 15 mg cada 24 horas.
- Apixabán: 5 mg cada 12 horas. Salvo para pacientes que cumplen al menos 2 de los siguientes 3 criterios: edad  $\geq 80$  años, peso corporal  $\leq 60$  kg, creatinina sérica  $\geq 1,5$  mg/dl y Cl  $< 30$  ml/min, a los que se recomienda apixabán 2,5 mg cada 12 horas.
- Edoxabán: 60 mg cada 24 horas. Salvo para pacientes que cumplen al menos 1 de los siguientes 3 criterios: Cl  $< 50$  ml/min, peso corporal  $\leq 60$  kg y tratamiento con inhibidores de la glicoproteína P como ciclosporina, dronedarona, eritromicina o ketoconazol, a los que se recomienda edoxabán 30 mg cada 24 horas.

Los pacientes con inadecuación de dosis, se clasificaron en infradosificados o sobredosificados según la dosis diaria total estuviera por debajo o por encima de lo recomendado respectivamente. Se calculó el porcentaje de pacientes con dosis no adecuadas y el porcentaje de pacientes infradosificados y sobredosificados.

### Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de las variables demográficas y clínicas recogidas. En el caso de las variables cuantitativas se calcularon medidas de tendencia central y dispersión (media, desviación típica y rango). Para las varia-

bles cualitativas se calculó la distribución de frecuencias (frecuencia absoluta y porcentaje). Todos los análisis se realizaron con el paquete estadístico IBM SPSS Statistics 23®.

## RESULTADOS

En la primera fase, se incluyeron 712 pacientes con prescripciones de ACOD. La distribución de pacientes según ACOD y edad se refleja en la tabla 1. Se excluyeron 49 pacientes por ausencia de datos en la historia clínica. En los 663 pacientes incluidos se identificaron 60 (9%) prescripciones inadecuadas, siendo el 75% de las mismas por sobredosificación y el resto por dosis inferior a la indicada según la situación del paciente, tal y como se refleja en la tabla 2.

En el caso de dabigatrán se identificaron 23 pacientes (7,3%) con prescripción inadecuada de los cuales:

- Infradosificados: 8 pacientes con prescripción de dabigatrán 75 mg cada 12 horas.
- Sobredosificados: 14 pacientes con 80 o más años y 1 paciente con prescripción de verapamilo concomitante a dabigatrán 150 mg cada 12 horas.

Entre los pacientes con prescripción de rivaroxabán se encontraron 30 pacientes (16,3%) con prescripciones inadecuadas:

- Infradosificados: 7 pacientes con prescripción de rivaroxabán 10 mg cada 24 horas.
- Sobredosificados: 23 pacientes con prescripción de rivaroxabán 20 mg cada 24 horas y CI <50 ml/min.

No se identificó ningún paciente con prescripción inadecuada de apixabán en base a su peso corporal. Sin embargo, 2 pacientes (3,2%) estaban sobredosificados debido a que cumplían los criterios de edad y creatinina sérica elevada y estaban tratados con apixabán 5 mg cada 12 horas.

Respecto a edoxabán, 5 pacientes (4,9%) presentaron prescripciones inadecuadas, eran pacientes sobredosificados que recibían edoxabán 60 mg cada 24 horas: 3 de ellos presentaban CI <50 ml/min y 2 con prescripción concomitante de dronedarona.

En la segunda fase se excluyeron 8 de los 60 pacientes incluidos previamente: 2 por exitus, 3 por modificación previa de la prescripción y 3 pertenecientes a centros de salud de otras Áreas. Finalmente, se seleccionaron 52 pacientes para los cuales se comunicaron las prescripciones inadecuadas.

En la tercera fase, el grado de aceptación global de la IF fue del 26,9% (n=14). Los facultativos modificaron dosis en 14 casos de sobredosificaciones. No hubo ninguna modificación de dosis en los pacientes notificados con infradosificaciones.

La tabla 3 recoge detalladamente los resultados de la segunda y tercera fase.

## DISCUSIÓN

Este estudio demostró que, aproximadamente, 1 de cada 10 pacientes con FANV y prescripción de ACOD para la prevención del ictus y la embolia sistémica presentó inadecuación de dosis según los criterios y recomendaciones generales de la AEMPS, tratándose en la mayoría de los casos de sobredosificaciones. El fármaco que se prescribió

**Tabla 1. Distribución de pacientes según ACOD prescrito y datos demográficos**

ACOD	Nº pacientes	Edad media (años)
Dabigatrán	315	74±10
Rivaroxabán	233	71±10
Apixabán	62	83±3
Edoxabán	102	72±10

con mayor frecuencia a una dosis inadecuada fue rivaroxabán. El grado de aceptación de la IF fue relativamente bajo, sobre todo en pacientes infradosificados.

Con respecto a las prescripciones de los distintos ACOD, parece lógico que fuese dabigatrán el que presentó un mayor número de prescripciones, ya que es el ACOD que se comercializó en primer lugar, tiene más experiencia de uso y es el único de su grupo que permite el manejo de las sobredosificaciones mediante diálisis y/o el uso de antídoto específico. El siguiente más prescrito fue rivaroxabán. Edoxabán, pese a que ha sido el último en comercializarse, presentó más prescripciones que apixabán. Esto puede deberse a la preferencia de prescriptores y pacientes por fármacos con una sola administración diaria. Actualmente, no se dispone de estudios de uso de ACOD en otras Áreas Sanitarias nacionales por lo que no se pueden establecer comparaciones.

Rivaroxabán, presentó mayor número de inadecuaciones, la mayoría de ellas por falta de ajuste de dosis a la función renal del paciente. Aproximadamente, el 20% de los pacientes tratados con rivaroxabán tuvieron que excluirse debido a la ausencia en la historia clínica de datos que permitieran la estimación del aclaramiento de creatinina en el momento del estudio. Este dato concuerda con un estudio de adecuación en el que no fue posible calcular el aclaramiento de creatinina en el 18% de los pacientes por falta de datos en la historia clínica<sup>10</sup>. La sobredosificación en pacientes con insuficiencia renal ha estado asociada también a edoxabán y apixabán de forma menos significativa. Es necesario resaltar la importancia de la recomendación de la AEMPS de monitorizar la función renal en todos los enfermos, antes de iniciar tratamiento y durante el mismo, al menos una vez al año, para ajustar el tratamiento anticoagulante y evitar la aparición de sangrados y otros efectos adversos<sup>5</sup>.

El porcentaje global de inadecuación posológica fue bajo lo que indica que la mayoría de facultativos aplican correctamente los criterios de ajuste de dosis. Un resultado similar se obtuvo en un estudio nacional llevado a cabo en el centro de salud La Paz (Badajoz) donde en 4 de los 39 pacientes (10,3%) la dosificación del ACOD se consideró inadecuada<sup>11</sup>. En un estudio retrospectivo llevado a cabo en pacientes de distintas regiones de Estados Unidos con prescripción de ACOD, en el que se valoró la adecuación de las prescripciones a las recomendaciones americanas, aproximadamente, 1 de cada 6 pacientes (16,6%) presentaba una prescripción inadecuada de ACOD, siendo la infradosificación la causa más común y rivaroxabán el fármaco con mayor proporción de inadecuaciones<sup>12</sup>. Este resultado concuerda con los de este estudio, salvo

Tabla 2. Resultados de la revisión de las dosis de ACOD por parte del Servicio de Farmacia

ACOD	Nº pacientes incluidos (%)	Nº prescripciones inadecuadas (%)	Nº pacientes infradosificados (%)	Nº pacientes sobredosificados (%)
<b>Total pacientes</b>	<b>663</b>	<b>60 (9%)</b>	<b>15 (25%)</b>	<b>45 (75%)</b>
<b>Dabigatrán</b>	315 (47,5%)	23 (7,3%)	8 (34,8%)	15 (65,2%)
<b>Rivaroxabán</b>	184 (27,8%)	30 (16,3%)	7 (23,3%)	23 (76,7%)
<b>Apixabán</b>	62 (9,6%)	2 (3,2%)	0 (0%)	2 (100%)
<b>Edoxabán</b>	102 (15,4%)	5 (4,9%)	0 (0%)	5 (100%)

Tabla 3. Pacientes incluidos en la segunda fase y pacientes con prescripciones modificadas por los facultativos de Atención Primaria

ACOD inadecuados comunicados	Nº pacientes incluidos	Nº pacientes con prescripción modificada (%)
<b>Total pacientes</b>	<b>52</b>	<b>14 (26,9%)</b>
<b>Dabigatrán</b>	Infradosificados	6
	Sobredosificados	14
<b>Rivaroxabán</b>	Infradosificados	7
	Sobredosificados	20
<b>Apixabán</b>	Sobredosificados	2
<b>Edoxabán</b>	Sobredosificados	3

en el hecho de que la infradosificación fue más frecuente. Esto puede deberse a diferencias en la metodología del estudio ya que, por ejemplo, no se tuvieron en cuenta las interacciones para valorar la adecuación. Otros estudios han obtenido un mayor grado de inadecuación. En un hospital turco, el porcentaje de inadecuaciones fue de 23% en rivaroxabán y 42% en dabigatrán<sup>13</sup>, mientras que en un análisis australiano se constató un 40% de inadecuación<sup>14</sup>.

En cuanto al impacto de la IF, no existen estudios que permitan establecer comparaciones. Debido a que los ACOD son medicamentos frecuentemente indicados por médicos de atención especializada, la prescripción inducida podría haber influido en el resultado de esta variable. Por otro lado, el hecho de que no se aceptaran intervenciones en pacientes infradosificados posiblemente esté relacionado con la intención de prevenir hemorragias en pacientes con mayor susceptibilidad.

La escasa aceptación de las intervenciones propuestas resalta la necesidad de vías de comunicación ágiles y efectivas entre farmacéuticos y médicos del Área. Inicialmente, la notificación por correo electrónico fue la vía de comunicación elegida ya que las experiencias previas con la notificación en formato papel no habían sido exitosas y los sistemas de prescripción electrónica actuales carecen de esta función. Sin embargo, en el futuro, con el fin de obtener un mayor grado de respuesta, se propondrán medidas alternativas como sesiones clínicas en los Centros de Atención Primaria o contacto telefónico directo con el profesional implicado en la prescripción.

Respecto a las limitaciones del estudio, no se tuvieron en cuenta las recomendaciones de reducción de dosis de dabigatrán en pacientes con insuficiencia renal moderada (CI 30-49 ml/min) y/o edad 75-79 años cuando el riesgo hemorrágico es alto, por la dificultad de valorar este riesgo con los datos disponibles en la historia clínica. Además, hay que tener en cuenta que, al ser medicamentos sujetos a visado, los criterios de ajuste de dosis son habitualmente revisados por el farmacéutico que concede la autorización de financiación, por lo que los resultados pueden estar infraestimados. Otra limitación es la vía de comunicación empleada, ya que la transmisión de información no fue directa con el facultativo responsable del paciente sino a través del director de la Unidad por lo que existe la posibilidad de que ésta no llegase al destinatario final durante el periodo establecido para la revisión.

Serían necesarios más estudios que valorasen las implicaciones clínicas de las inadecuaciones en términos de aparición de eventos tromboticos y hemorrágicos.

## CONCLUSIONES

El número de pacientes con FANV con dosis inadecuadas de ACOD fue bajo. En el análisis por principio activo, se observó que la mayor inadecuación se dio en los pacientes con rivaroxabán, sin embargo, no fue el fármaco más prescrito. La mayoría de inadecuaciones fueron por sobredosificación, siendo las principales causas la falta de ajuste a la función renal y/o edad del paciente. El grado de aceptación de la IF fue relativamente bajo, especialmente en pacientes infradosificados.

*Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.*

#### **BIBLIOGRAFÍA**

1. Rahman F, Kwan GF, Benjamin EJ. Global epidemiology of atrial fibrillation. *Nat Rev Cardiol.* 2014;11:639-54.
2. Barrios V, Calderón A, Escobar C, de la Figuera M. Pacientes con fibrilación auricular asistidos en consultas de atención primaria. Estudio Val-FAAP. *Rev Esp Cardiol.* 2012;65:47-53.
3. Lip GY, Rushton-Smith SK, Goldhaber SZ, Fitzmaurice DA, Mantovani LG, Goto S, et al. Does sex affect anticoagulant use for stroke prevention in non-valvular atrial fibrillation? The prospective global anticoagulant registry in the FIELD-Atrial Fibrillation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2015;8 2 Suppl 1:S12-20.
4. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have non-valvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* 2007;146:857-67.
5. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Criterios y recomendaciones generales para el uso de los anticoagulantes orales directos (ACOD) en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad [consultado 22.02.2018]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/criterios-anticoagulantes-orales.pdf>.
6. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Dabigatrán (Pradaxa®) [consultado 22.02.2018]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/08442011/FT\\_08442011.pdf](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/08442011/FT_08442011.pdf).
7. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Rivaroxabán (Xarelto®) [consultado 22.02.2018]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/08472021/FT\\_08472021.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/08472021/FT_08472021.pdf).
8. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Edoxabán (Lixiana®) [consultado 22.02.2018]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/115993005/FT\\_115993005.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/115993005/FT_115993005.pdf).
9. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Apixabán (Eliquis®) [consultado 22.02.2018]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/111691009/FT\\_111691009.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/111691009/FT_111691009.pdf).
10. Flynn D, Murphy P. Audit of New Oral Anticoagulant Monitoring in a General Practice: are Patients Having Their Renal Function Checked? *Ir J Med Sci.* 2015;184:S249-S344.
11. Rodríguez Pérez L, Capilla Lozano F, Gallego Fuentes R, Buitrago F. Nuevos anticoagulantes en la población con fibrilación auricular en un centro de salud urbano. *Med Clin.* 2016;146(6):279-281.
12. Shrestha S, Baser O, Kwong WJ. Effect of Renal Function on Dosing of Non-Vitamin K Antagonist Direct Oral Anticoagulants Among Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Ann Pharmacother.* 2018;52(2):147-153.
13. Basaran O, Filiz Basaran N, Cekic EG, et al. Prescription patterns of oral anticoagulants in nonvalvular atrial fibrillation (PROPER study). *Clin Appl Thromb Hemost.* 2017;23:384-391.
14. Pattullo CS, Barras M, Tai B, McKean M, Donovan P. New oral anticoagulants: appropriateness of prescribing in real-world setting. *Intern Med J.* 2016;46:812-818.