



SEE THROUGH THE STORM WITH CRESEMBA[®]

CRESEMBA[®] is indicated in adults for the treatment of:¹

- Invasive aspergillosis
- Mucormycosis in patients for whom amphotericin B is inappropriate

Consideration should be given to official guidance on the appropriate use of antifungal agents.

Please consult local SmPCs for correct prescription and usage of our products (European Medicines Agency | <https://www.ema.europa.eu/en>).

PP-CRB-GLB-0966

Date of preparation: May 2022

<https://www.pfizermed.at/>



CRESEMBA[®]
(ISAVUCONAZOLE)

Invasive aspergillosis and mucormycosis can be life-threatening, difficult to identify and are increasingly common



Mortality with invasive mould infections can vary depending on the underlying condition, but rates are generally very high if not diagnosed and treated²

- Invasive aspergillosis: up to 87%^{2,3}
- Mucormycosis: up to 96%⁴⁻⁶

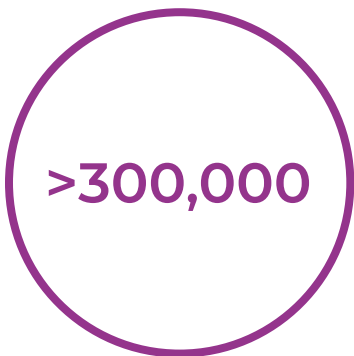


Identifying invasive species in time is often very challenging

- Only 50% of invasive fungal infections are diagnosed before death⁷
- Diagnostic challenges and a complicated clinical picture often lead to detrimental delays^{8,9}
- Discriminating between invasive aspergillosis and mucormycosis in a timely fashion can prove difficult⁹

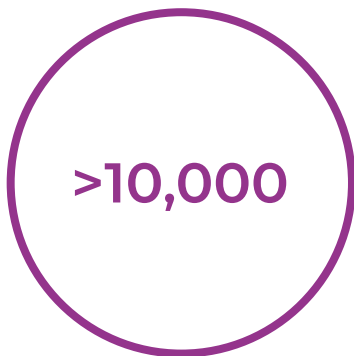
Incidence of invasive aspergillosis and other mould infections has increased in recent years¹⁰⁻¹²

Estimated annual global cases
of invasive aspergillosis:¹³



INVASIVE ASPERGILLOSIS

Estimated annual global cases
of invasive mucormycosis:¹³



MUCORMYCOSIS

CRESEMBA® is the only azole approved for both invasive aspergillosis and mucormycosis^{1,14-16}

CRESEMBA® is indicated in adults for the treatment of:¹

- Invasive aspergillosis
- Mucormycosis in patients for whom amphotericin B is inappropriate

CRESEMBA® is the latest second-generation azole with extended anti-mould activity across *Aspergillus* species and Mucorales^{1,17-19}

CRESEMBA® activity *in vitro*^{1,20-22}

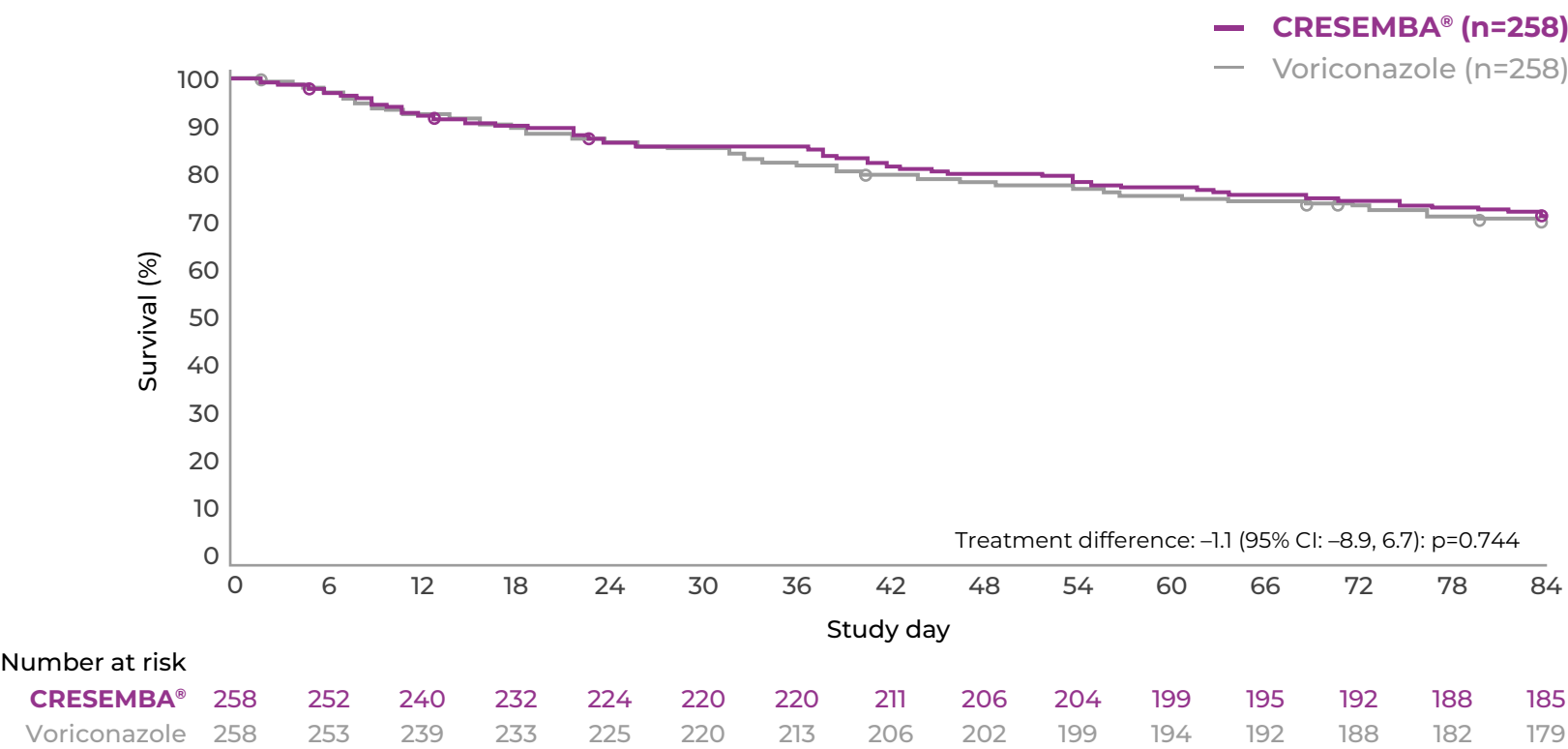
	CRESEMBA®	Voriconazole	Posaconazole	Amphotericin B
<i>A. fumigatus</i>	•	•	•	•
<i>A. flavus</i>	•	•	•	•
<i>A. terreus</i>	•	•	•	•
<i>A. niger</i>	•	•	•	•
<i>A. nidulans</i>	•	•	•	•
Mucorales	•	•	•	•

- Activity
- Variable activity
- Little or no activity

CRESEMBA® is as effective as the standard of care in invasive aspergillosis

In invasive aspergillosis, CRESEMBA® offers survival rates comparable with the standard of care, voriconazole²³

- In the SECURE Phase 3 pivotal trial, survival rates were comparable between CRESEMBA® and voriconazole throughout the study^{23,a}



Survival from baseline to day 84 with CRESEMBA® and voriconazole in the SECURE trial (ITT population; results were similar in the mITT population). Patients were censored on the day of their last known survival status (circles). Adapted from reference 23.

In the SECURE trial, all-cause mortality was comparable with CRESEMBA® and voriconazole in both the ITT and mITT populations^{23,a}

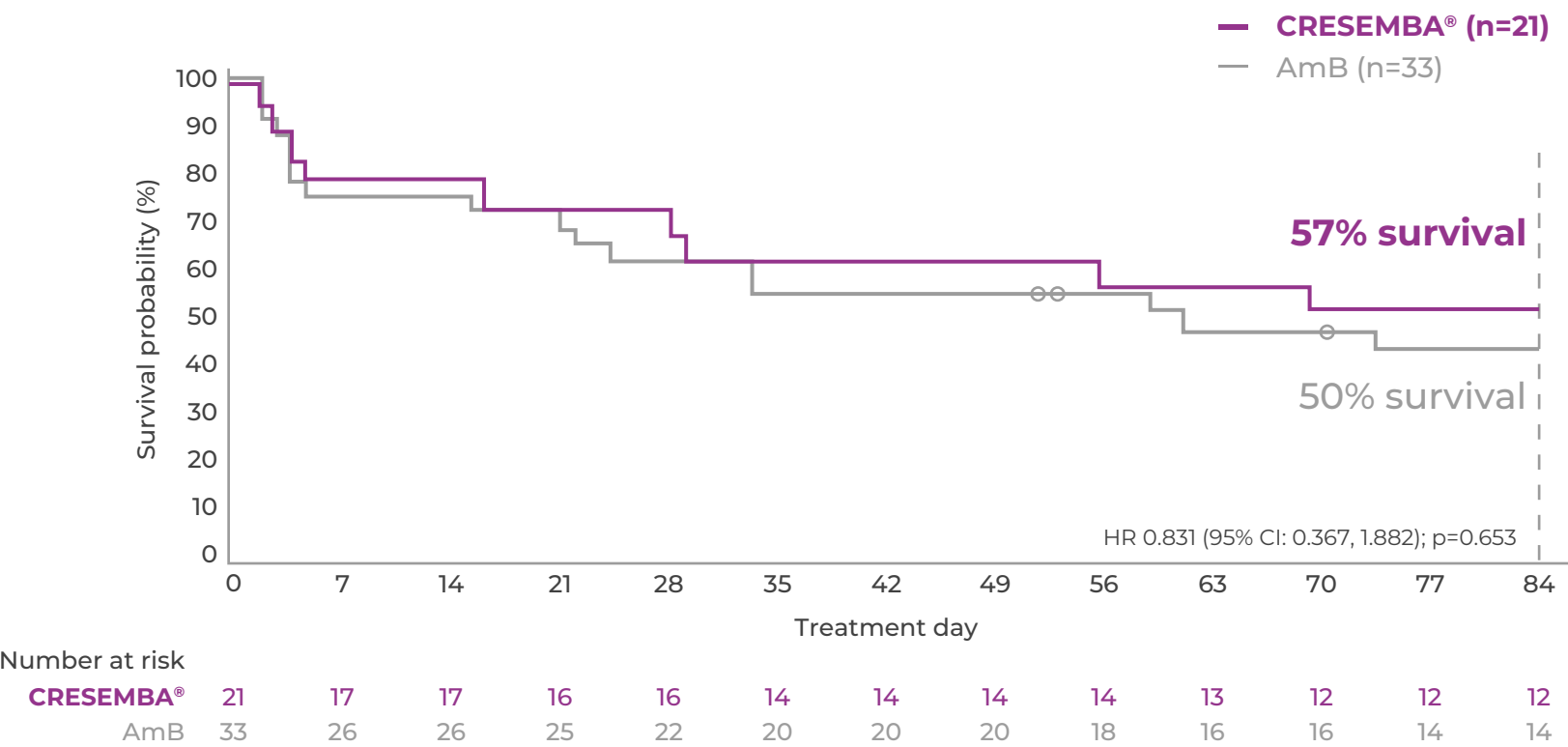
- Day 42 (ITT population): 19% vs 20% for isavuconazole and voriconazole respectively (adjusted treatment difference: -1.0%; 95% CI: -7.8, 5.7)²³
- In the SECURE trial, overall response to treatment as well as clinical, mycological and radiological responses were all comparable with CRESEMBA® and voriconazole^{23,a}

a. The non-inferiority margin was 10% (adjusted treatment differences).
CI, confidence interval; ITT, intention-to-treat; mITT, modified intention-to-treat.

CRESEMBA® is effective in mucormycosis

CRESEMBA® has similar survival rates to amphotericin B in mucormycosis²⁴

- A case-control analysis matching patients who received CRESEMBA® as primary treatment in VITAL with controls from the FungiScope Registry treated with amphotericin B showed similar survival rates for both drugs²⁴



Survival from baseline to day 84 in patients who received CRESEMBA® as primary treatment in VITAL vs matched controls treated with amphotericin B (FungiScope). Adapted from reference 24.

- VITAL was a single-arm, open-label trial of CRESEMBA® in rare invasive mould infections, which included 37 patients with mucormycosis²⁴
- In the VITAL trial, CRESEMBA® was associated with an overall response of 11% at day 42 (primary endpoint), rising to 31% (complete and partial response) at the end of treatment^{24,a}

a. Overall response was based on individual clinical, mycological, and radiological response assessed by the Data Review Committee²⁴
HR, hazard ratio.

In invasive aspergillosis, CRESEMBA® has improved safety and tolerability vs the standard of care

In invasive aspergillosis, CRESEMBA® combines standard-of-care efficacy with improved safety and tolerability vs voriconazole²³

- In the SECURE trial, the proportion of invasive aspergillosis patients with treatment-emergent AEs was overall similar with CRESEMBA® and voriconazole (96% vs 98%)²³
- Drug-related AEs were significantly less frequent with CRESEMBA® vs voriconazole²³
- The frequency of AEs and drug-related AEs leading to discontinuation were less common with CRESEMBA® than with voriconazole²³

Drug-related AEs and treatment discontinuations in the SECURE trial²³

	CRESEMBA® (n=257)	Voriconazole (n=259)	p value
Drug-related AEs	42%	60%	<0.001
AEs leading to discontinuation	14%	23%	–
Drug-related AEs leading to discontinuation	8%	14%	–

AEs typical to voriconazole were less common with CRESEMBA®²³

- Voriconazole is often associated with neurotoxic, hepatic and visual AEs, which can lead to premature treatment discontinuation²³
- In invasive aspergillosis, CRESEMBA® showed significant reductions vs voriconazole in the frequency of skin and subcutaneous tissue disorders²³

System organ classes with significantly fewer drug-related AEs with CRESEMBA® vs voriconazole²³

	CRESEMBA® (n=257)	Voriconazole (n=259)	p value
Skin and subcutaneous tissue disorders	33%	42%	0.037
Eye disorders	15%	27%	0.002
Hepatobiliary disorders	9%	16%	0.016

CRESEMBA® has a consistent tolerability profile across clinical trials for invasive aspergillosis and mucormycosis²⁴

- In the VITAL trial, only 16% of patients discontinued CRESEMBA® due to AEs; 30% of patients discontinued due to death²⁴
- The AE profile in VITAL was consistent with observations from the SECURE trial²⁴

Most common (≥10%) TEAEs reported for CRESEMBA® in VITAL^{24,a}

TEAE	Incidence (N=37)
Overall	95%
Vomiting	32%
Diarrhoea	27%
Nausea	27%
Pyrexia	27%
Constipation	22%
Decreased appetite	16%
Headache	16%
Oedema, peripheral	16%
Abdominal pain	14%
Dyspnoea	14%
Pneumonia	14%
Back pain	11%
Cough	11%
Hypoglycaemia	11%
Insomnia	11%
Restlessness	11%

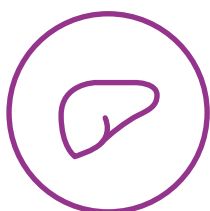
a. Treatment groups included: Primary treatment group (N=21); Refractory group (N=11); Intolerant to other antifungals group (N=5). TEAE, treatment-emergent adverse event.

CRESEMBA® helps you manage the invasive mould infection while focusing on the underlying condition^{8,10,25–30}



CRESEMBA® can be used in patients with renal impairment, without dose adjustments^{1,25,26}

- Unlike other IV azoles, CRESEMBA® does not contain cyclodextrin, eliminating the potential for renal toxicity^{1,14,16,25}



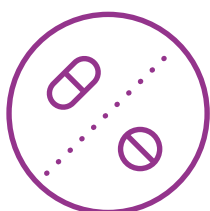
Unlike voriconazole, CRESEMBA® does not require dose adjustments in patients with mild or moderate hepatic impairment^{1,14}

- CRESEMBA® has not been studied in patients with severe hepatic impairment; use in these patients is not recommended unless the potential benefit is considered to outweigh the risks¹



While voriconazole and posaconazole prolong the QTc interval, CRESEMBA® doesn't^{1,14,15,28}

- CRESEMBA® is contraindicated in patients with familial short QT syndrome; caution should be used when prescribing CRESEMBA® in combination with other medicines that decrease the QTc interval^{1,28}



CRESEMBA® has fewer drug-drug interactions than other azoles^{1,27}

- CRESEMBA® is contraindicated in coadministration with ketoconazole, high-dose ritonavir, and strong CYP3A4/5 inducers such as rifampicin, rifabutin, carbamazepine, long acting barbiturates, phenytoin and St. John's wort, or with moderate CYP3A4/5 inducers such as efavirenz, nafcillin and etravirine¹



CRESEMBA® allows for simple and reliable IV and oral dosing^{1,28–30}

- For both IV and oral administration, the recommended loading dose is 200 mg of CRESEMBA® every 8 hours for 48 hours, followed by a maintenance dose of 200 mg once daily^{1,a}
- TDM is not routinely recommended for CRESEMBA®^{31,32}



WITH CRESEMBA® YOU SEE THROUGH THE STORM

CRESEMBA® is as effective as the standard of care in invasive aspergillosis²³ and also demonstrates activity against mucormycosis^{18,27}

CRESEMBA® has better tolerability than the standard of care in invasive aspergillosis^{18,23}

CRESEMBA® offers simplicity and flexibility to help you focus on your patient's underlying condition^{8,18,23,26}

References

1. CRESEMBA Summary of Product Characteristics. Updated 07 December 2021. Available at: ema.europa.eu. Last accessed 03 May 2022.
2. Lin SJ et al. *Clin Infect Dis* 2001;**32**(3):358–366.
3. Garcia-Vidal C et al. *PLoS One* 2015;**10**(3):e0120370.
4. Guinea J et al. *PLoS One* 2017;**12**(6):e0179136.
5. Roden MM et al. *Clin Infect Dis* 2005;**41**(5):634–653.
6. Skiada A et al. *Clin Microbiol Infect* 2011;**17**(12):1859–1867.
7. Dignani MC. F1000Prime Rep 2014;**6**:81.
8. Mercier T and Maertens J. *J Antimicrob Chemother* 2017;**72**(suppl_1):i29–i38.
9. Chamilos G et al. *Clin Infect Dis* 2008;**47**(4):503–509.
10. Donnelley MA et al. *Infect Drug Resist* 2016;**9**:79–86.
11. Lass-Flörl C and Cuenca-Estrella M. *J Antimicrob Chemother* 2017;**72**(suppl_1):i5–i11.
12. Limper AH. *Proc Am Thorac Soc* 2010;**7**(3):163–168.
13. Bongomin F et al. *J Fungi (Basel)* 2017;**3**(4):57.
14. VFEND Summary of Product Characteristics. Updated 18 January 2022. Available at: ema.europa.eu. Last accessed 03 May 2022.
15. Noxafil Summary of Product Characteristics. Updated 22 February 2022. Available at: ema.europa.eu. Last accessed 03 May 2022.
16. Sporanox Summary of Product Characteristics. Updated 12 October 2021. Available at: <https://www.medicines.org.uk>. Last accessed 03 May 2022.
17. Miceli MH and Kauffman CA. *Clin Infect Dis* 2015;**61**(10):1558–1565.
18. Falci DR and Pasqualotto AC. *Infect Drug Resist* 2013;**6**:163–174.
19. Rybak JM et al. *Pharmacotherapy* 2015;**35**(11):1037–1051.
20. Arendrup MC et al. *Antimicrob Agents Chemother* 2015;**59**(12):7735–7742.
21. Guinea J et al. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;**52**(4):1396–1400.
22. Sabatelli F et al. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;**50**(6):2009–2015.
23. Maertens JA et al. *Lancet* 2016;**387**(10020):760–769.
24. Marty FM et al. *Lancet Infect Dis* 2016;**16**(7):828–837.
25. Horn D et al. *J Med Econ* 2016;**19**(7):728–734.
26. Perfect JR. *Nat Rev Drug Discov* 2017;**16**(9):603–616.
27. Natesan SK and Chandrasekar PH. *Infect Drug Resist* 2016;**9**:291–300.
28. Mellinghoff SC et al. *Mycoses* 2018;**61**(4):256–260.
29. Kaindl T et al. *J Antimicrob Chemother* 2019;**74**:761–767.
30. Schmitt-Hoffmann A et al. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;**50**(1):279–285.
31. Andes D et al. *Antimicrob Agents Chemother* 2018;**62**(7):e00585-18.
32. Desai AV et al. *Antimicrob Agents Chemother* 2017;**61**(12):e01034-17.

Fachkurzinformation

CRESEMBA 100 mg Hartkapseln

CRESEMBA 200 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Qualitative und quantitative Zusammensetzung:

Hartkapseln: Jede Kapsel enthält 100 mg Isavuconazol (als 186,3 mg Isavuconazoniumsulfat). Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung:

Jede Durchstechflasche enthält 200 mg Isavuconazol (als 372,6 mg Isavuconazoniumsulfat). **Liste der sonstigen Bestandteile:**

Hartkapseln: Kapselinhalt: Magnesiumcitrat, Mikrokristalline Cellulose, Talkum, Hochdisperses Siliciumdioxid, Stearinsäure. Kapselhülle: Hypromellose, Wasser, Eisen(III)-oxid (E172) (nur Kapselkörper), Titandioxid (E171), Gellan Gummi, Kaliumacetat, Natriumedetat, Natriumdodecylsulfat. Drucktinte: Schellack, Propylenglycol, Kaliumhydroxid, Eisen(II, III)-oxid (E172). Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Mannitol, Schwefelsäure (zur pH-Anpassung). **Anwendungsgebiete:** CRESEMBA wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit:

- invasiver Aspergillose, - Mukormykose bei Patienten, bei denen eine Behandlung mit Amphotericin B nicht angemessen ist (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1 der Fachinformation). Offizielle Leitlinien über die angemessene Anwendung von Antimykotika sind zu berücksichtigen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

Gleichzeitige Anwendung mit Ketoconazol (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation). Gleichzeitige Anwendung mit hoch-dosiertem Ritonavir (> 200 mg alle 12 Stunden; siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation). Gleichzeitige Anwendung mit starken CYP3A4/5-Induktoren, wie z. B. Rifampicin, Rifabutin, Carbamazepin, lang wirkenden Barbituraten (z. B. Phenobarbital), Phenytoin und Johanniskraut, sowie mit mäßig starken CYP3A4/5-Induktoren wie z. B. Efavirenz, Nafcillin und Etravirin (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation). Patienten mit familiärem Short-QT-Syndrom (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antimykotika zur systemischen Anwendung, Triazol-Derivate, ATC-Code: J02AC05. **Inhaber der Zulassung:** Basilea Pharmaceutica Deutschland GmbH, Marie-Curie-Straße 8, 79539 Lörrach, Deutschland. **Stand der Information:** Oktober 2021. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Angaben zu besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.**

For healthcare professionals only.

Pfizer Corporation Austria Gesellschaft M.B.H.
Floridsdorfer Hauptstraße 1, 1210 Wien, Austria

Fachkurzinformation

Vfend 50 mg / 200 mg Filmtabletten / 200 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung / 40 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

Qualitative und quantitative Zusammensetzung:

Filmtabletten: 1 Tablette enthält 50 mg bzw. 200 mg Voriconazol. Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: eine Tablette enthält 63,42 mg bzw. 253,675 mg Lactose-Monohydrat. Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung: Eine Durchstechflasche enthält 200 mg Voriconazol. Nach der Rekonstitution enthält 1 ml 10 mg Voriconazol. Nach der Rekonstitution ist, bevor appliziert werden kann, eine weitere Verdünnung nötig. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Eine Durchstechflasche enthält 221 mg Natrium und 3.200 mg Cyclodextrin. Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen: Nach Rekonstitution mit Wasser enthält 1 ml Suspension zum Einnehmen 40 mg Voriconazol. Jede Flasche enthält 3 g Voriconazol. Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 1 ml der Suspension enthält 0,54 g Sucrose und 2,40 mg Natriumbenzoat. **Liste**

der sonstigen Bestandteile: Filmtabletten: Tablettenkern: Lactose-Monohydrat, vorverkleisterte Stärke aus Mais, Croscarmellose-Natrium, Povidon, Magnesiumstearat; Filmüberzug: Hypromellose, Titandioxid (E 171), Lactose-Monohydrat, Triacetin. Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung: Natrium-beta-cyclodextrin-sulfobutylether (SBECD). Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen: Sucrose, hochdisperses Siliciumdioxid, Titandioxid (E 171), Xanthan-Gummi, Natriumcitrat, wasserfreie Citronensäure, Natriumbenzoat (E 211), natürlicher Orangengeschmack. **Anwendungsgebiete:**

VFEND ist ein Breitspektrum-Triazol-Antimykotikum für folgende Anwendungsgebiete bei Erwachsenen und Kindern ab 2 Jahre: Behandlung der invasiven Aspergillose. Behandlung der Candidämie bei nicht neutropenischen Patienten. Behandlung von Fluconazol-resistenten, schweren invasiven Candida-Infektionen (einschließlich durch *C. krusei*). Behandlung schwerer Pilzinfektionen, hervorgerufen durch *Scedosporium* spp. und *Fusarium* spp. VFEND sollte in erster Linie bei Patienten mit progressiven, möglicherweise lebensbedrohlichen Infektionen eingesetzt werden. Prophylaxe invasiver Pilzinfektionen bei Hochrisikopatienten mit allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation (HSZT). **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Gleichzeitige Anwendung der CYP3A4-Substrate Terfenadin, Astemizol, Cisaprid, Pimozid oder Chinidin oder Ivabradin, da erhöhte Plasmakonzentrationen dieser Arzneimittel zu QTc-Verlängerung und selten zu Torsade de pointes führen können (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation). Gleichzeitige Anwendung mit Rifampicin, Carbamazepin, Phenobarbital und Johanniskraut, da diese Arzneimittel die Plasmakonzentration von Voriconazol wahrscheinlich signifikant verringern können (siehe Abschnitt 4.5

der Fachinformation). Gleichzeitige Anwendung von Voriconazol in Standarddosissen zusammen mit Efavirenz in einer Dosierung von einmal täglich 400 mg oder höher ist kontraindiziert, da Efavirenz in diesen Dosen bei gesunden Menschen die Plasmakonzentration von Voriconazol signifikant verringert. Außerdem erhöht Voriconazol die Efavirenz-Plasmakonzentration signifikant (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation; zu niedrigeren Dosen siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Gleichzeitige Anwendung mit hoch dosiertem Ritonavir (zweimal täglich 400 mg oder mehr), da Ritonavir in dieser Dosierung bei gesunden Menschen die Plasmakonzentration von Voriconazol signifikant verringert (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation; zu niedrigeren Dosen siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Gleichzeitige Anwendung mit Ergot-Alkaloiden (Ergotamin, Dihydroergotamin), die CYP3A4-Substrate sind, da es durch erhöhte Plasmakonzentrationen dieser Arzneimittel zu Ergotismus kommen kann (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation). Gleichzeitige Anwendung mit Sirolimus, da Voriconazol wahrscheinlich die Plasmakonzentration von Sirolimus signifikant erhöht (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation). Gleichzeitige Anwendung von Voriconazol mit Naloxegol, einem CYP3A4-Substrat, da erhöhte Plasmakonzentrationen von Naloxegol Opioid-Entzugssymptome auslösen können (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation). Gleichzeitige Anwendung von Voriconazol mit Tolvaptan, da starke CYP3A4-Inhibitoren wie Voriconazol die Plasmakonzentrationen von Tolvaptan signifikant erhöhen (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation). Gleichzeitige Anwendung von Voriconazol mit Lurasidon, da eine signifikante Erhöhung der Lurasidon-Exposition potentiell schwerwiegende Nebenwirkungen verursachen kann (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation). Gleichzeitige Anwendung mit Venetoclax zu Beginn und während der Titrationsphase der Venetoclax-Dosis, da Voriconazol wahrscheinlich die Plasmakonzentrationen von Venetoclax signifikant erhöht und das Risiko eines Tumorlyse-Syndroms erhöht (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antimykotika zur systemischen Anwendung –

Triazol-Derivate; ATC-Code: J02AC03. **Inhaber der Zulassung:** Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Brüssel, Belgien. **Stand der Information:** Januar 2022. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Angaben zu besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.**

For healthcare professionals only.

Pfizer Corporation Austria Gesellschaft M.B.H.
Floridsdorfer Hauptstraße 1, 1210 Wien, Austria