



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

SIF Pharma News

Zokovea

Parere positivo per la profilassi post-esposizione contro la COVID-19

Autore: Eleonora Francesca Manenti

Revisore: Jacopo Angelini

Agosto 2026

Il 23 luglio 2026, il Comitato per i Medicinali per Uso Umano (CHMP) di EMA ha adottato un parere positivo per il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio di Zokovea (ensitrelvir), indicato nella profilassi post-esposizione contro la COVID-19 negli adulti e negli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni.

Descrizione del farmaco e meccanismo d'azione

Il principio attivo di Zokovea è ensitrelvir, un antivirale per uso sistemico che agisce mediante l'inibizione selettiva della proteasi principale (Mpro) di SARS-CoV-2, nota anche come proteasi 3C-like (3CLpro) o proteasi della proteina non strutturale 5 (nsp5). La Mpro svolge un ruolo fondamentale nel ciclo replicativo virale, in quanto è responsabile del processamento delle poliproteine virali pp1a e pp1ab, necessarie per la produzione delle proteine virali funzionali [1]. L'inibizione di questo enzima da parte di ensitrelvir impedisce il processamento delle poliproteine virali, bloccando la replicazione di SARS-CoV-2 e determinando una riduzione della carica virale nell'organismo. A differenza di altri inibitori della Mpro, ensitrelvir agisce mediante un legame non covalente, mantenendo una potente attività antivirale in vitro nei confronti di diverse varianti di SARS-CoV-2, inclusa la variante Omicron [2].

Zokovea sarà disponibile in compresse da 125 mg. La posologia raccomandata prevede una dose iniziale di 375 mg il primo giorno, seguita da 125 mg una volta al giorno nei quattro giorni successivi, per una durata complessiva del trattamento di 5 giorni [1].

Descrizione della patologia e delle alternative disponibili

La COVID-19 è un'infezione respiratoria causata dal virus SARS-CoV-2, trasmesso prevalentemente attraverso particelle respiratorie. L'infezione coinvolge inizialmente le cellule epiteliali delle vie respiratorie e presenta un'elevata variabilità clinica, con manifestazioni che spaziano da forme asintomatiche o lievi fino a quadri gravi caratterizzati da insufficienza respiratoria e sindrome da distress respiratorio acuto (*Acute Respiratory Distress Syndrome*, ARDS). L'impiego precoce di farmaci antivirali rappresenta un'efficace strategia per limitare la progressione della malattia, in particolare nei soggetti a rischio di evoluzione verso forme gravi. L'elevata capacità di trasmissione dell'infezione osservata durante l'era Omicron ha evidenziato la necessità di sviluppare strategie farmacologiche efficaci per la profilassi post-esposizione [3].

Nell'ambito del trattamento antivirale della COVID-19 sono attualmente disponibili nirmatrelvir/ritonavir e remdesivir, caratterizzati da differenti modalità di somministrazione e profili farmacologici. Nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid) agisce anch'esso attraverso l'inibizione della proteasi virale Mpro; tuttavia, la necessità della co-somministrazione con ritonavir, utilizzato come potenziatore farmacocinetico, determina un elevato potenziale di interazioni farmacologiche, aspetto particolarmente rilevante nei pazienti in trattamento con terapie concomitanti [2]. Nell'ambito della profilassi post-esposizione, studi condotti con nirmatrelvir/ritonavir non hanno evidenziato una riduzione statisticamente significativa dell'incidenza di COVID-19 sintomatica nei contatti conviventi esposti a SARS-CoV-2; pertanto il farmaco è indicato in tale ambito ma solo per il trattamento precoce della COVID-19 nei pazienti a rischio di progressione verso forme gravi [3]. Remdesivir (Veklury) è un analogo nucleotidico somministrato per via endovenosa che inibisce la RNA polimerasi RNA-dipendente di SARS-CoV-2. Il farmaco trova indicazione nel trattamento precoce dei pazienti con COVID-19 a rischio di progressione verso forme gravi e nei pazienti ospedalizzati secondo le indicazioni autorizzate. L'introduzione di ensitrelvir amplia pertanto il panorama delle strategie antivirali disponibili, rappresentando una nuova opzione orale specificamente sviluppata per la profilassi post-esposizione nei soggetti esposti a SARS-CoV-2 [2].

Dati di efficacia e sicurezza nell'indicazione oggetto del parere

Il beneficio clinico di ensitrelvir nella profilassi post-esposizione è stato valutato nello studio di fase III SCORPIO-PEP, uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo, condotto su contatti conviventi di soggetti con infezione da SARS-CoV-2. Ensitrelvir, somministrato entro 72 ore dall'insorgenza dei sintomi nel caso indice, durante il periodo di osservazione ha determinato una riduzione significativa dell'incidenza di COVID-19 sintomatica, presente nel 2,9% dei soggetti trattati con ensitrelvir rispetto al 9% del gruppo placebo, corrispondente a una riduzione relativa del rischio del 67%. L'effetto preventivo è risultato generalmente consistente anche nei soggetti con fattori di rischio per COVID-19 grave. Il profilo di sicurezza è risultato favorevole, con un'incidenza di eventi avversi sovrapponibile al placebo (15,1% vs 15,5%) [3]. Gli effetti indesiderati più comuni riportati per ensitrelvir sono ipertrigliceridemia, cefalea, diarrea e nausea [4]. Inoltre, poiché ensitrelvir è un potente inibitore del CYP3A e dei trasportatori P-gp e BCRP, la co-somministrazione con farmaci metabolizzati attraverso tali vie può determinare un aumento delle concentrazioni plasmatiche dei medicinali concomitanti, con potenziale rischio di eventi avversi clinicamente rilevanti. Al contrario, farmaci induttori del CYP3A possono ridurre l'esposizione a ensitrelvir compromettendone l'efficacia [1].

Biografia

1. U.S. Food and Drug Administration (FDA). XOCOVA® (ensitrelvir) tablets, for oral use. Prescribing Information. Initial U.S. Approval: 2026. Revised May 2026. U.S. Food and Drug Administration.
2. Khorramnia S, Pakzad Moghadam SH, Sarkoohi A, Mohajeri Iravani M, Orandi A, Fattah Ghazi S, et al. Ensitrelvir for the treatment of COVID-19: A systematic review of evidence. Jpn J Infect Dis. 2025 Jul 31. DOI: 10.7883/yoken.JJID.2024.372 PMID: 40738660
3. Li Y, Zhang W, Gao N, Zhang C, De Jonghe S, Jochmans D, Neyts J, Kang D, Liu X. Dual prodrugs of N4-hydroxycytidine with ProTide and ester modifications as anti-SARS-CoV-2 agents. European Journal of Medicinal Chemistry. 2026;318:119132. DOI: 10.1016/j.ejmech.2026.119132
4. European Medicines Agency (EMA). Zokovea (ensitrelvir fumaric acid): European Public Assessment Report (EPAR)/Product information. European Medicines Agency.