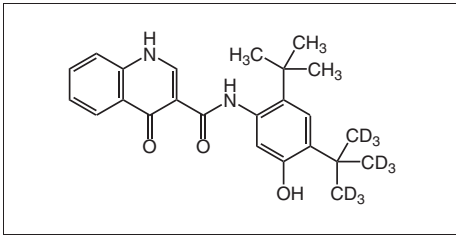


Deutivacaftor

Status (Rx)



N-{5-Hydroxy-4-[2-(~2~H_3_)methyl= (~2~H_6_) -2-propanyl]-2-(2-methyl-2-pro= panyl)phenyl}-4-oxo-1,4-dihydro-3-chino= lincarboxamid (IUPAC)

In Handelspräparaten als Deutivacaftor

Einordnung

CFTR-(Cystic-Fibrosis-Transmembrane-Conductance-Regulator-, Zystische-Fibrose-Transmembran-Regulatorprotein-)Potenziator, Zystische-Fibrose-(Mukoviszidose-)Therapeutikum

ATC: R07AX33 (Kombination mit Vanzacaftor und Tezacaftor)

DDD-Erw.: Noch nicht festgelegt

DDD-Kdr.: Noch nicht festgelegt

Pharmakodynamik

Das CFTR-Protein ist ein in der Zytoplasmamembran von Epithelzellen lokalisierter ABC-Transporter. Es bildet einen sekretorischen Chloridkanal mit zwei membrandurchspannenden Untereinheiten aus. Bei Patienten mit zystischer Fibrose verursachen Mutationen, wie die mit 70 % am häufigsten vorkommende F508del-Mutation, eine Störung in der zellulären Verarbeitung, Faltung und Transportsteuerung beim CFTR-Protein. Nur wenige dieser defekten Proteine erreichen die Zelloberfläche, da sie vorher von Proteasen zerstört werden. Falls sie dennoch an ihren Bestimmungsort gelangen, weisen sie eine geringe Kanal-Öffnungswahrscheinlichkeit (Gating-Aktivität) auf. Durch den resultierenden geringen Chloridionen-Ausstrom wird bei den Betroffenen die Viskosität der pulmonalen und pankreatischen Sekrete stark erhöht. Als Folge kommt es zu einer verschlechterten Lungenfunktion mit erhöhter Anfälligkeit für Atemwegsinfektio-

nen sowie zu Verdauungsstörungen und einer eingeschränkten Funktion der Schweißdrüsen. Insbesondere die fortschreitende Schädigung der Lunge führt schließlich zum Tod. Die selektiven CFTR-Korrektoren Tezacaftor und Vanzacaftor binden an die Membran-durchspannenden Domänen von normalen sowie von aufgrund von Mutationen veränderten CFTR-Kanalproteinen und verbessern so deren Reifung und Transport an die Zelloberfläche. Auf diese Weise wird die Menge an funktionellen CFTR-Proteinen erhöht, wobei aufgrund der unterschiedlichen Angriffspunkte von Tezacaftor und Vanzacaftor ein additiver Effekt beobachtet wird. Das in fixer Kombination verabreichte Deutivacaftor ist ein CFTR-Potenziator. Die Substanz führt zu einer erhöhten Öffnungswahrscheinlichkeit der durch die beiden anderen Wirkstoffe vermehrt an die Zelloberfläche gelangten CFTR-Kanäle. Bei den Behandelten ist eine signifikante Reduktion der Chloridionen-Konzentration im Schweiß feststellbar. Über den gemeinsamen Einsatz der drei CFTR-Modulatoren ist es somit offenbar möglich, die Kanalfunktion zu verbessern. Durch den Austausch eines Wasserstoffatoms gegen Deuterium ist die Eliminationshalbwertszeit von Deutivacaftor gegenüber normalem Ivacaftor verlängert, was eine einmal tägliche Applikation ermöglicht.

Pharmakokinetik: Deutivacaftor

PB [%]	> 99
BV [%]	k. A.
HWZ [h]	17
t _{max} [h]	3,7
WE [h]	k. A.
WD [h]	k. A.
E	Ausgeprägte Biotransformation durch CYP3A4/5, Exkretion hauptsächlich mit den Fäzes

Bioverfügbarkeit: Nach peroraler Einnahme liegt der Medianwert für das Erreichen maximaler Deutivacaftor-Plasmaspiegel bei

Deu

Deutivacaftor

Abgabehinweise: Deutivacaftor

Deutivacaftor wird derzeit stets in fixer Kombination mit den beiden CFTR-Korrektoren Tezacaftor und Vanzacaftor eingesetzt. Daher liegen bezüglich der Warnhinweise und des UAW-Profiles lediglich Daten zur gemeinsamen Anwendung vor, so dass bei manchen Aspekten eine sichere Zuordnung auf eine der Einzelsubstanzen bislang nicht möglich ist.

Beratung: Falls während der Anwendung von Deutivacaftor in Kombination mit Vanzacaftor und Tezacaftor Anzeichen von Hepatotoxizität wie Gelbsucht, dunkler Urin, unerklärliche Übelkeit oder Erbrechen, Schmerzen im rechten Oberbauch oder Anorexie auftreten, ist umgehend der behandelnde Arzt zu konsultieren, da die Therapie möglicherweise zumindest zeitweise unterbrochen werden muss.

Das Kombinationspräparat ist mit dem Auftreten von Depressionen und Angstzuständen assoziiert. Bei entsprechender Symptomatik wie depressiven Verstimmungen, Suizidgedanken, Schlafstörungen oder ungewöhnlichen Verhaltensänderungen ist sofort ärztlicher Rat einzuholen.

Dosierung: Personen unter 40 kg Körpergewicht: Einmal täglich 150 mg Deutivacaftor, 60 mg Tezacaftor und 12 mg Vanzacaftor

Personen ab 40 kg Körpergewicht: Einmal täglich 250 mg Deutivacaftor, 100 mg Tezacaftor und 20 mg Vanzacaftor

Kinder ab sechs Jahren erhalten die Erwachsenendosis.

Anwendung: Zur peroralen Einnahme, unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit

Besondere Handhabung: Die Applikation sollte jeweils etwa zur gleichen Tageszeit zusammen mit einer fettreichen Mahlzeit erfolgen.

Anwendungsdauer: Wird vom Arzt bestimmt

Wichtige Wechselwirkungen: CYP2C9-Substrate (z. B. Warfarin, Glimepirid und Glipizid): Deutivacaftor ist ein Inhibitor von CYP2C9. Bei gleichzeitig angewendeten Substraten ist wegen der Gefahr von erhöhten Plasmaspiegeln Vorsicht geboten; CYP3A4/5-Induktoren (z. B. Carbamazepin, Phenytoin, Rifampicin oder Johanniskraut): Die

gleichzeitige Anwendung des Kombinationspräparats aus Deutivacaftor, Tezacaftor und Vanzacaftor mit mäßigen oder starken Induktoren wird nicht empfohlen, da alle drei Bestandteile Substrate dieses Biotransformationsenzym sind und es daher zu Wirkverlusten kommen kann; CYP3A4/5-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Clarithromycin oder Grapefruit): Diese Substanzen führen zu stark erhöhten Plasmaspiegeln der drei Cofactoren. Beispielsweise bewirkt kombiniert eingesetztes Itraconazol einen mehr als zehnfachen Anstieg der Bioverfügbarkeit von Deutivacaftor und Vanzacaftor und eine vierfache AUC-Steigerung bei Tezacaftor. Falls eine Begleittherapie mit mäßigen oder starken CYP3A4/5-Inhibitoren nicht vermieden werden kann, ist eine Dosisreduktion des Mukoviszidose-Therapeutikums erforderlich, da anderenfalls mit erheblich verstärkten Wirkungen und Toxizitäten zu rechnen ist.

Interaktion mit Nahrung: Bei Einnahme zusammen mit einer fetthaltigen Mahlzeit erhöht sich die Bioverfügbarkeit von Deutivacaftor und seinem Kombinationspartner Vanzacaftor im Vergleich zum Nüchternzustand.

Wichtige UAW: Bei Anwendung von Deutivacaftor in Kombination mit Vanzacaftor und Tezacaftor:

Nasopharyngitis, Kopfschmerzen, Infektionen der oberen Atemwege, Schwindel, oropharyngeale Schmerzen, verstopfte Nase, Bauchschmerzen, Diarrhö, Transaminasen-Anstiege, Hautausschläge, Bakterien im Sputum, Beschwerden im Ohr, Tinnitus, Gleichgewichtsstörungen, Rachenrötungen, Entzündungen der Brustdrüse

Fragen an den Patienten: Nehmen Sie derzeit Antibiotika oder Antimykotika ein? (siehe Wechselwirkungen)

Leiden Sie unter einer eingeschränkten Leberfunktion? (siehe Warnhinweise)

3,7 Stunden. Bei Einnahme zusammen mit einer fetthaltigen Mahlzeit erhöht sich die Bioverfügbarkeit im Vergleich zum Nüchternzustand.

Verteilung: Die Plasmaproteinbindung liegt bei mindestens 99 %. Sie erfolgt vorwiegend

an Albumin und α 1-saures Glykoprotein. Der Wert für das Verteilungsvolumen wird mit 2,2 l/kg Körpergewicht angegeben.

Metabolismus: Die Biotransformation von Deutivacaftor findet in erster Linie durch CYP3A4/5 statt.

Abgabehinweise: Deutivacaftor (Fortsetzung)

Warnhinweise: Normalerweise sollte das Kombinationspräparat aus Deutivacaftor, Tezacaftor und Vanzacaftor nur angewendet werden, wenn mindestens eine CFTR-Mutation vorliegt, die nachweislich auf das Therapeutikum anspricht. Falls der behandelnde Arzt allerdings der Ansicht ist, dass der potenzielle Nutzen die möglichen Risiken überwiegt, kann dennoch auch bei anderen Mutationen eine Behandlung unter strenger Überwachung stattfinden. Patienten mit zwei Klasse-I-Mutationen, bei denen bekanntermaßen kein CFTR-Protein gebildet wird, zeigen jedoch keine Response auf die Therapie mit den CFTR-Modulatoren. Während der Anwendung von Deutivacaftor, Tezacaftor und Vanzacaftor muss

eine engmaschige Überwachung der Leberfunktion erfolgen, vor allem bei Patienten mit bereits vorgeschädigter Leber. Insbesondere bei Frauen, die hormonelle Kontrazeptiva einnehmen, wird unter Alyftrek® über das vermehrte Auftreten von Hautausschlägen berichtet. Gegebenenfalls ist bis zu deren Abklingen ein zeitweises Aussetzen der Therapie zu erwägen. Bei Patienten unter 18 Jahren sind im Zusammenhang mit einer Ivacaftor-Behandlung nicht-kongenitale Linsentrübung ohne Auswirkungen auf das Sehvermögen aufgetreten. Da solche Reaktionen auch bei dem deuterierten Isotopolog von Ivacaftor nicht auszuschließen sind, wird bei pädiatrischen Patienten zu regelmäßigen Augenuntersuchungen geraten.

Diese Abgabehinweise umfassen nur die wichtigsten Informationen zum Arzneistoff und sind nicht vollständig. Vollständige Angaben zu UAW, Wechselwirkungen und Kontraindikationen finden sich in den Gebrauchsinformationen für Fachkreise.

Exkretion: Die Ausscheidung erfolgt hauptsächlich mit den Fäzes. Die terminale Eliminationshalbwertszeit von Deutivacaftor beträgt etwa 17 Stunden.

Anwendungsgebiete

Zystische Fibrose bei Patienten ab sechs Jahren, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) aufweisen

Darreichungsform/Anwendung

Filmtabletten: Zur peroralen Einnahme, unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit
Die Applikation sollte jeweils etwa zur gleichen Tageszeit zusammen mit einer fettreichen Mahlzeit erfolgen.

Dauer der Anwendung

Wird vom Arzt bestimmt

Normalerweise handelt es sich um eine Langzeittherapie.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Deutivacaftor und die beiden fixen Kombinationspartner Vanzacaftor und Tezacaftor

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Siehe Tabelle UAW

Warnhinweise

- Normalerweise sollte das Kombinationspräparat aus Deutivacaftor, Tezacaftor und Vanzacaftor nur angewendet werden, wenn mindestens eine CFTR-Mutation vorliegt, die nachweislich auf das Therapeutikum anspricht. Falls der behandelnde Arzt allerdings der Ansicht ist, dass der potenzielle Nutzen die möglichen Risiken überwiegt, kann dennoch auch bei anderen Mutationen eine Behandlung unter strenger Überwachung stattfinden. Patienten mit zwei Klasse-I-Mutationen, bei denen bekanntermaßen kein CFTR-Protein gebildet wird, zeigen jedoch keine Response auf die Therapie mit den CFTR-Modulatoren.
- Während der Anwendung von Deutivacaftor, Tezacaftor und Vanzacaftor muss eine engmaschige Überwachung der Leberfunktion erfolgen, insbesondere bei Patienten mit bereits vorgeschädigter Leber. Beim Einsatz eines ähnlichen Präparats, bestehend aus den CFTR-Modulatoren Elexacaftor, Tezacaftor und Ivacaftor, wurde innerhalb der ersten sechs Behandlungsmonate über Fälle von Leberversagen mit daraus resultierender Lebertransplantation berichtet. Falls Anzeichen von Hepatotoxizität wie Gelbsucht, dunkler Urin, unerklärliche Übelkeit oder Erbrechen, Schmerzen im rechten Oberbauch oder Anorexie auftreten, ist die Therapie

Therapieregime: Deutivacaftor

Indikation/Applikation
Zystische Fibrose (Perorale Applikation)
Personen unter 40 kg Körpergewicht: Einmal täglich 150 mg Deutivacaftor, 60 mg Tezacaftor und 12 mg Vanzacaftor Personen ab 40 kg Körpergewicht: Einmal täglich 250 mg Deutivacaftor, 100 mg Tezacaftor und 20 mg Vanzacaftor Kinder ab sechs Jahren erhalten die Erwachsenenendosis. Versäumte Dosen können innerhalb von sechs Stunden nachgeholt werden. Bei gleichzeitiger Applikation von mäßigen oder starken CYP3A-Inhibitoren sind sowohl Dosisreduktionen als auch Verlängerungen des Dosierungsintervalls angeraten (siehe Fachinformation). So werden bei Patienten ab 40 kg Körpergewicht unter starken CYP3A-Inhibitoren nur einmal wöchentlich 125 mg Deutivacaftor, 50 mg Tezacaftor und 10 mg Vanzacaftor gegeben. Ältere Patienten benötigen keine Dosisanpassung, allerdings sind die zu diesem Personenkreis vorliegenden Daten begrenzt. Bei leicht eingeschränkter Leberfunktion ist eine engmaschige Überwachung empfohlen. Im Fall einer mäßigen Leberinsuffizienz sollte die Anwendung des Kombinationspräparats allenfalls nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen. Bei stark eingeschränkter Leberfunktion wird von der Behandlung abgeraten. Für Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung notwendig. Zum Einsatz von Alyftrek® bei starker oder terminaler Niereninsuffizienz sind keine Daten verfügbar. Sicherheit und Wirksamkeit für die Therapie von Kindern unter sechs Jahren sind bisher noch nicht erwiesen. Bei Kindern unter einem Jahr darf jedoch prinzipiell keine Behandlung erfolgen, weil Studien mit Tezacaftor an juvenilen Ratten sicherheitsrelevante Befunde ergeben haben.

UAW: Deutivacaftor

UAW bei kombinierter Anwendung mit Deutivacaftor und Tezacaftor	
Häufigkeit	Art
≥ 10 %	Infektionen der oberen Atemwege, Nasopharyngitis, Influenza, Kopfschmerzen, Schwindelgefühle, oropharyngeale Schmerzen, verstopfte Nase, Bauchschmerzen, Diarrhö, Transaminasen-Anstiege, Bakterien im Sputum
≥ 1 % < 10 %	Rhinitis, Depressionen, Angstzustände, Ohrenschmerzen, Beschwerden im Ohr, Tinnitus, Trommelfell-Hyperämien, vestibuläre Störungen, verstopfte Nasennebenhöhlen, Pharynxerytheme, Übelkeit, Raumforderung in der Brust, Hautausschläge, erhöhte Creatinphosphokinase-, Alanin- und Aspartat-Aminotransferase-Werte
≥ 0,1 % < 1 %	Verstopften Ohren, Brustentzündungen, Gynäkomastie, Affektionen der Brustwarzen, Brustwarzenschmerzen
≥ 0,01 % < 0,1 %	Nicht berichtet
< 0,01 %	Nicht berichtet

daher umgehend zu unterbrechen und eine entsprechende Diagnostik durchzuführen. Nach Erholung der Leberfunktionswerte kann die Behandlung unter besonders engmaschiger Überwachung wieder aufgenommen werden.

- Das Kombinationspräparat ist mit dem Auftreten von Depressionen und Angstzuständen assoziiert. Bei entsprechender Symptomatik wie depressiven Verstimmungen, Suizidgedanken, Schlafstörungen oder ungewöhnlichen Verhaltensän-

derungen ist sofort ärztlicher Rat einzuholen.

- Insbesondere bei Frauen, die hormonelle Kontrazeptiva einnehmen, wird unter Alyftrek® über das vermehrte Auftreten von Hautausschlägen berichtet. Gegebenenfalls ist bis zu deren Abklingen ein zeitweises Aussetzen der Therapie zu erwägen.
- Bei Patienten unter 18 Jahren sind im Zusammenhang mit einer Ivacaftor-Behandlung nicht-kongenitale Linsentrübung ohne Auswirkungen auf das Sehvermögen aufgetreten. Da solche Reaktionen auch bei dem deuterierten Isotopolog von Ivacaftor nicht auszuschließen sind, wird bei pädiatrischen Patienten zu regelmäßigen Augenuntersuchungen geraten.

Wechselwirkungen

- CYP2C9-Substrate (z. B. Warfarin, Glimepirid und Glipizid): Deutivacaftor ist ein Inhibitor von CYP2C9. Bei gleichzeitig angewendeten Substraten ist wegen der Gefahr von erhöhten Plasmaspiegeln Vorsicht geboten.
- CYP3A4/5-Induktoren (z. B. Carbamazepin, Phenytoin, Rifampicin oder Johanniskraut): Die gleichzeitige Anwendung des Kombinationspräparats aus Deutivacaftor, Tezacaftor und Vanzacaftor mit mäßigen oder starken Induktoren wird nicht empfohlen, da alle drei Bestandteile Substrate dieses Biotransformationse Enzyms sind und es daher zu Wirkverlusten kommen kann.
- CYP3A4/5-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Clarithromycin oder Grapefruit): Diese Substanzen führen zu stark erhöhten Plasmaspiegeln der drei Caftore. Beispielsweise bewirkt kombiniert eingesetztes Itraconazol einen mehr als zehnfachen Anstieg der Bioverfügbarkeit von Deutivacaftor und Vanzacaftor und eine vierfache AUC-Steigerung bei Tezacaftor. Falls eine Begleittherapie mit mäßigen oder starken CYP3A4/5-Inhibitoren nicht vermieden werden kann, ist eine Dosisreduktion des Mukoviszidose-Therapeutikums erforderlich, da anderenfalls mit erheblich verstärkten Wirkungen und Toxizitäten zu rechnen ist.

- Substrate des Transporters p-Glykoprotein (z. B. Ciclosporin, Digoxin, Everolimus, Sirolimus und Tacrolimus): P-gp-Substrate, die eine geringe therapeutische Breite aufweisen, dürfen nur unter Überwachung mit dem Kombinationspräparat verwendet werden, da zumindest unter Tezacaftor und dem nicht deuterierten Ivacaftor eine erhöhte systemische Bioverfügbarkeit von sensitiven P-gp-Substraten berichtet wurde.
- Substrate des Transporters Breast Cancer Resistance Protein (z. B. Methotrexat, Imatinib, Nitrofurantoin oder Statine): Bei der kombinierten Verabreichung von BCRP-Substraten mit geringer therapeutischer Breite ist Vorsicht geboten, da Deutivacaftor und Vanzacaftor diesen Transporter zumindest in vitro hemmen. Es besteht die Gefahr einer verstärkten Toxizität.

Schwangerschaft/Stillzeit

Schwangerschaft: Aufgrund bisher nur sehr begrenzter Erfahrungen mit weniger als 300 Schwangerschaftsausgängen sollte eine Anwendung von Alyftrek® bei schwangeren Frauen derzeit vermieden werden. Tierexperimentelle Studien ergaben allerdings keine Hinweise auf Reproduktionstoxizität.

Stillzeit: Deutivacaftor und Tezacaftor gehen in die menschliche Muttermilch über. Für Vanzacaftor wurde dies bisher nur im Tierversuch an laktierenden Ratten nachgewiesen. Da ein Risiko für gestillte Säuglinge nicht ausgeschlossen werden kann, ist eine Entscheidung darüber zu treffen, ob auf das Stillen oder die Behandlung mit Alyftrek® verzichtet werden soll.

Überdosierung/Anwendungsfehler

Symptome akut: Es muss mit verstärkten UAW wie Schwindel und Diarrhö gerechnet werden.

Therapie: Die Behandlung erfolgt resorptionsverhindernd und symptomorientiert. Die Betroffenen sollten überwacht werden. Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt.

Hinweis: Eine toxische Grenzdosis wurde nicht ermittelt.

Akute Toxizität: Keine Daten verfügbar

Aufbewahrung/Haltbarkeit

Keine besonderen Anforderungen
Dauer der Haltbarkeit 2 Jahre

Handelspräparate

Originalpräparat: Keins am Markt

Generika (Bsp.): Keine am Markt

Kombinationspräparate (Bsp.): Alyftrek
(Deutivacaftor + Vanzacaftor + Tezacaftor)

Bewertung

- Der CFTR-Potenziator Deutivacaftor ist zur Behandlung der zystischen Fibrose (Mukoviszidose) bei Patienten ab sechs Jahren vorgesehen.
- Deutivacaftor wird derzeit ausschließlich im Präparat Alyftrek® in fixer Kombination mit den CFTR-Korrektoren Tezacaftor und Vanzacaftor eingesetzt.
- Genau wie das 2020 zugelassene Präparat Kaftrio® aus Elexacaftor, Tezacaftor und Ivacaftor ist Alyftrek® für Patienten geeignet, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen aufweisen und damit in der Lage sind, einen – wenn auch stark veränderten oder verkümmerten – CFTR-Kanal zu bilden.
- In den Zulassungsstudien hat sich Alyftrek®, das aktuell immerhin für 303 CFTR-Mutationen erprobt ist, Kaftrio® bezüglich der Lungenfunktion als nicht unterlegen erwiesen. Weiterhin wurde eine etwas stärkere Senkung der Chloridionen-Konzentration im Schweiß erreicht, was auf eine bessere Wiederherstellung der CFTR-Funktion durch Alyftrek® hinweist.
- Alyftrek® hat den Vorteil, dass es aufgrund der längeren Verweildauer durch das deuterierte Ivacaftor nur einmal täglich peroral eingenommen wird, während beim Regime von Kaftrio® zeitversetzt eine zusätzliche Gabe von Ivacaftor erfolgen muss.
- Für Kaftrio® spricht, dass die Europäische Kommission die Zulassung erweitert hat, so dass bereits Kinder ab zwei Jahren behandelt werden können, während Alyftrek® derzeit erst für Kinder ab sechs Jahren infrage kommt. Allerdings laufen auch für dieses Präparat bereits Studien mit jüngeren Kindern.
- Möglicherweise ist Alyftrek® etwas stärker als Kaftrio® mit Hepatotoxizität und Hautreaktionen assoziiert, was allerdings intensiver geprüft werden muss.
- Die monatlichen Therapiekosten für die Behandlung mit Alyftrek® liegen bei etwa 16.000 Euro.

Informationsquellen

Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland, Bundesministerium für Gesundheit, Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information, 2026
DRUGDEX®System. Truven Health Analytics. Deutivacaftor, Tezacaftor plus Vanzacaftor (Zugegriffen 19.03.2026)
Martindale: The Complete Drug Reference. S. Sweetman (Hrsg.) über Truven Health Analytics (Zugegriffen 19.03.2026)
Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Fachinformation Alyftrek. FachInfoService – Fachinformationsverzeichnis Deutschland (einschließlich EU-Zulassungen). Rote Liste® Service GmbH, Stand Juni 2025

Monika Neubeck