

Évaluation du risque pro-arythmogène des différentes classes de médicaments par l'analyse intégrée des courants ioniques cardiaques humains dans des systèmes hétérologues d'expression et dans des cardiomyocytes dérivés de cellules souches

Beatrice Mihaela Radu

Département d'Anatomie, de
Physiologie Animale et de Biophysique
Université de Bucarest, Faculté de
Biologie
Bucarest, Roumanie
beatrice.radu@bio.unibuc.ro

Catrinel Vatamanu

Département d'Anatomie, de
Physiologie Animale et de Biophysique
Université de Bucarest, Faculté de
Biologie
Bucarest, Roumanie
catrinel.vatamanu@s.unibuc.ro

Bogdan Amuzescu

Département d'Anatomie, de
Physiologie Animale et de Biophysique
Université de Bucarest, Faculté de
Biologie
Bucarest, Roumanie
bamuzescu@yahoo.com

Résumé— L'évaluation du risque pro-arythmogène nécessite désormais des approches intégrées, dépassant les tests centrés uniquement sur le canal hERG (I_{Kr}). Nous avons combiné des enregistrements 'patch-clamp' multi-canaux sur des systèmes hétérologues d'expression (HEK293T pour hNav1.5, hCav1.2, hKv7.1+minK, hERG; hKir2.1 transfecté) et des cardiomyocytes humains dérivés de cellules souches (hiPSC-CM) pour caractériser le profil électrophysiologique de différentes classes de médicaments. Le cénobamate, antiépileptique de nouvelle génération, s'est distingué par une inhibition marquée de I_{Na} et I_{CaL} avec une préservation relative de I_{Kr} , suggérant un risque pro-arythmogène limité, centré plutôt sur l'excitabilité et la conduction. À l'inverse, la chloroquine et l'hydroxychloroquine ont montré une inhibition significative de I_{Kr} , associée à des effets additifs sur I_{Na} et I_{CaL} , confirmée dans les hiPSC-CM par une prolongation de la durée du potentiel d'action. L'absence d'effet notable sur I_r indique une action privilégiant les mécanismes de conduction et de repolarisation ventriculaire. Dans l'ensemble, nos données démontrent que l'analyse intégrée des courants ioniques humains, réalisée sur modèles hétérologues et hiPSC-CM, améliore la prédictivité du risque pro-arythmogène et fournit un cadre expérimental robuste pour la pharmacologie de sécurité. Ces résultats soutiennent une surveillance ECG renforcée pour les 4-aminoquinolines et confortent le profil plus rassurant du cénobamate vis-à-vis du risque de torsades de pointes.

Mots-clés—Pro-arythmogénicité, canaux ioniques cardiaques, hiPSC-cardiomyocytes, chloroquine, hydroxychloroquine, cénobamate, sécurité pharmacologique

I. ÉVALUATION INTEGREE DU RISQUE PRO-ARYTHMOGENE

Le risque pro-arythmogène associé à certaines classes de médicaments demeure un enjeu majeur de la pharmacologie cardiaque moderne. En effet, de nombreux composés peuvent interférer avec les canaux ioniques cardiaques, en particulier le canal hERG (I_{Kr}), dont l'inhibition est fortement corrélée à l'allongement de l'intervalle QT et au développement de torsades de pointes [1], [2]. L'analyse intégrée des courants ioniques cardiaques humains, incluant non seulement I_{Kr} , mais aussi les contributions de I_{Na} et I_{CaL} , fournit une évaluation plus robuste du risque pro-arythmogène que l'approche centrée sur un seul canal [3], [4]. L'utilisation combinée de systèmes d'expression hétérologues et de cardiomyocytes dérivés de cellules souches pluripotentes humaines (hiPSC-CMs) permet de mieux reproduire la physiologie cardiaque et d'améliorer la prédictivité des tests de sécurité pharmacologique [5], [6]. De récents travaux suggèrent que cette approche multi-canal et multi-modèle pourrait réduire considérablement le taux de

retraits de médicaments pour cause d'arythmies mal anticipées lors des essais cliniques [7].

Par ailleurs, l'évaluation du risque pro-arythmogène bénéficie aujourd'hui de l'intégration de modèles computationnels basés sur l'électrophysiologie cardiaque humaine. Ces simulations permettent de prédire l'impact d'une molécule sur l'ensemble du potentiel d'action, en intégrant simultanément plusieurs courants ioniques [8]. Les approches *in silico*, combinées aux données *in vitro* issues des cardiomyocytes dérivés de cellules souches, ouvrent la voie à une meilleure corrélation entre les observations expérimentales et les réponses cliniques [9]. Cette complémentarité entre modèles numériques, tests cellulaires et enregistrements électrophysiologiques classiques constitue le socle de l'initiative CiPA (Comprehensive *in vitro* Proarrhythmia Assay), visant à établir de nouvelles normes internationales pour la sécurité cardiaque des médicaments [3], [10]. Ainsi, la combinaison de méthodes intégrées et de technologies émergentes pourrait transformer le paradigme de l'évaluation du risque arythmogène dans le développement pharmaceutique [11].

L'intégration des approches *in vitro* et *in silico* représente une avancée majeure dans l'évaluation du risque pro-arythmogène. En dépassant les limites des tests centrés uniquement sur le canal hERG, ces stratégies multi-canaux et multi-modèles améliorent la fiabilité des prédictions et renforcent la sécurité cardiovasculaire des nouvelles thérapies. Leur adoption progressive par les organismes de régulation, notamment dans le cadre de l'initiative CiPA, confirme leur potentiel à redéfinir les standards internationaux en matière de pharmacovigilance cardiaque [3], [10], [11].

II. ÉVALUATION DES MEDICAMENTS PAR 'PATCH-CLAMP' IN VITRO : NOUVEAU PROTOCOLE PROPOSE

L'évaluation du risque pro-arythmogène a longtemps reposé sur des approches centrées quasi exclusivement sur le courant I_{Kr} et le canal hERG, en raison de son rôle critique dans la repolarisation cardiaque et son lien direct avec l'allongement de l'intervalle QT [1], [2]. Cependant, cette vision réductrice s'est révélée insuffisante pour prédire la complexité des effets électrophysiologiques des médicaments. L'initiative CiPA (Comprehensive *in vitro* Proarrhythmia Assay) a marqué un tournant majeur, en intégrant l'étude de multiples canaux ioniques, des simulations *in silico* et l'utilisation de cardiomyocytes

dérivés de cellules souches pluripotentes humaines (hiPSC-CM) [3], [4], [10]. Cette approche multidimensionnelle vise à fournir une prédiction plus fiable et physiologiquement pertinente des effets pro-arythmogènes des nouvelles molécules thérapeutiques.

Dans ce contexte, notre étude s'inscrit directement dans cette dynamique en démontrant qu'il est possible d'enregistrer simultanément plusieurs composantes de courant ionique (I_{Na} , I_{CaL} , I_{To} , I_{Kr} et I_f) ainsi que des potentiels d'action dans les hiPSC-CM, grâce à l'automated patch-clamp couplé à des protocoles 'voltage-clamp' optimisés [12]. Cette méthodologie permet non seulement d'améliorer la reproductibilité et l'efficacité des enregistrements, mais aussi d'intégrer des données quantitatives directement exploitables dans les modèles computationnels CiPA [3], [8]. En outre, l'automatisation et l'analyse assistée par scripts offrent une voie pour surmonter les limites de la variabilité cellulaire et du biais expérimental, consolidant ainsi la place des hiPSC-CM comme modèle de référence dans l'évaluation moderne du risque pro-arythmogène [12].

Par conséquent, l'objectif de notre étude a été de fournir une évaluation approfondie de différentes classes de médicaments sur divers canaux ioniques cardiaques humains au moyen d'expériences *in vitro* de 'patch-clamp'.

III. MÉTHODES EXPÉRIMENTALES

A. Cultures cellulaires

Les expériences ont été réalisées sur des lignées cellulaires HEK293T exprimant de manière stable ou inductible différentes isoformes de canaux ioniques cardiaques humains : hNav1.5 et hKv7.1 + minK (Anaxon AG, Berne, Suisse), hCav1.2 ($\alpha 1c + \beta 2 + \alpha 2\delta 1$) (B'SYS GmbH, Witterswil, Suisse) et hKv11.1 (hERG) (Cytocentrics Bioscience GmbH, Rostock, Allemagne). Les cellules ont été cultivées dans des conditions standard (37 °C, 5 % CO_2 , humidité 90 %) dans un milieu DMEM:F12 (D8900, Sigma-Aldrich, Burlington, MA, USA) tamponné avec 15 mM HEPES, contenant 3,15 g/L de D-glucose et 0,055 g/L de pyruvate de sodium, supplémenté avec 1,2 g/L de bicarbonate de sodium, 10 % de sérum fœtal bovin (F2442, Sigma-Aldrich, Burlington, MA, USA), 2 mM de L-glutamine (G7513, Sigma-Aldrich, Burlington, MA, USA), 1 % de pénicilline-streptomycine (P4333, Sigma-Aldrich, Burlington, MA, USA), ainsi que des antibiotiques spécifiques pour la sélection des cellules transfectées ou l'induction de l'expression génique, conformément aux instructions des fabricants. Par ailleurs, des Ncyte® vCardiomyocytes (Ncardia, Leyde, Pays-Bas) ont été cultivés dans des plaques 24 puits pré-enrobées de fibronectine bovine, en suivant les recommandations du fabricant.

B. Enregistrements 'patch-clamp' en configuration 'whole-cell'

Des expériences de 'patch-clamp' manuel en configuration 'whole-cell' ont été réalisées à température ambiante, avec un équipement décrit dans des études antérieures [12]. Les pipettes ont été tirées à partir de capillaires en verre borosilicaté Clark avec filament interne (GC150F-10, Harvard Apparatus, Holliston, MA, USA) et

présentaient une résistance typique de 2–3 M Ω . Les enregistrements ont été effectués à l'aide d'un amplificateur à rétroaction résistive WPC-100 (ESF Electronic, Göttingen, Allemagne) ou d'un amplificateur Axopatch 200B (Axon Instruments—Molecular Devices, San Jose, CA, USA), connectés à une interface Digidata 1322A, pilotée par le module Clampex de pClamp 8.2 (Axon Instruments, Molecular Devices, San Jose, CA, USA). Pour chaque type de canal ionique, des protocoles 'voltage-clamp' adaptés ont été appliqués [12], [13].

- hERG (hKv11.1) : un protocole standard en deux étapes a été utilisé, comprenant une dépolarisation de 2 s à +40 mV suivie d'un retour à -50 mV afin d'induire le courant hERG maximal par récupération rapide de l'inactivation. Des protocoles complémentaires ont permis d'évaluer la dépendance en tension de l'activation et de l'inactivation.
- hKv7.1 + minK : un protocole en deux étapes avec maintien à -110 mV, une étape dépolarisante de 3 s à +60 mV, suivie d'un retour à -50 mV.
- hCav1.2 : un protocole pharmacologique comprenant un maintien à -80 mV, puis des étapes dépolarisantes brèves (-50 mV, 0 mV), ainsi qu'un protocole d'activation-inactivation avec des paliers de -80 à +50 mV par incréments de 10 mV.
- hNav1.5 : plusieurs protocoles ont été appliqués, incluant un protocole pharmacologique standard (maintien à -90 mV, activation à -10 mV, répétition à 1 Hz), un protocole d'activation avec paliers progressifs de -80 à +60 mV, un protocole d'inactivation en régime stationnaire (-120 à +40 mV), ainsi qu'un protocole de bloc d'usage répété par séries de dépolarisations rapides.

IV. RÉSULTATS

A. Effets du cénobamate

Le cénobamate est un antiépileptique de dernière génération, autorisé pour le traitement des crises focales chez l'adulte. Il se distingue par un mécanisme d'action dual : une inhibition sélective du courant sodique persistant (I_{NaP}) et une modulation allostérique positive des récepteurs GABA_A extrasynaptiques, en dehors du site benzodiazépine [14]. Compte tenu de son profil pharmacologique unique, il est essentiel d'examiner ses effets sur les canaux ioniques cardiaques via des enregistrements 'patch-clamp'.

Les enregistrements 'patch-clamp' en configuration 'whole-cell' réalisés sur des cellules HEK293T exprimant différents canaux ioniques cardiaques humains (Tableau 1) ont révélé une inhibition marquée du courant sodique rapide (I_{Na}), atteignant près de 70 %. Le courant calcique de type L (I_{CaL}) a également été significativement réduit (≈ 39 %), ce qui pourrait perturber la durée du potentiel d'action et l'intervalle QT. Le courant potassique de repolarisation lente (I_{Ks}) a montré une inhibition modérée d'environ 37 %, tandis que le courant hERG (I_{Kr}), marqueur classique du risque de torsades de pointes, est resté peu affecté (< 6 %).

TABLEAU 1. EFFETS DES DIFFÉRENTES MOLECULES SUR LES PRINCIPAUX COURANTS IONIQUES CARDIAQUES HUMAINS MESURES PAR 'PATCH-CLAMP' IN VITRO

Molécule	Canal ionique / Paramètre	IC ₅₀ / Variation (μM)	Effets / Profil de risque
Cénobamate	I _{Na} (pic)	≈ 87,6	Inhibition marquée du pic sodique Raccourcissement de l'APD90 à 200 μM Altération excitabilité/conduction; risque Tdp faible (I_{Kr} préservé)
	I _{Na} (tardif)	≈ 46,5	Inhibition accentuée du courant tardif
	I _{CaL}	≈ 510	Réduction modérée d'I _{CaL}
	APD90 (hiPSC-CM)	-28,6 % à 200 μM	Raccourcissement de la durée du PA Effet mesuré en 'current-clamp'
Chloroquine	I _{Kr} (hERG)	≈ 1,3–1,9 (RT); ≈ 1,29 (PT)	Bloc puissant de hERG Allongement du PA Risque pro-arythmogène intermédiaire
	I _{Na} (pic / tardif)	Dizaines de μM	Inhibition de I _{Na} (pic et tardif)
	I _{CaL} , I _{K1} , I _f	I _{CaL} : effet; I _{K1} : IC ₅₀ dizaines μM; I _f pas d'effet	Bloc modéré d'I _{CaL} et I _{K1} ; I _f préservé
Hydroxychloroquine	I _{Kr} (hERG)	≈ 3,4–4,8	Bloc significatif de hERG Allongement du PA (souvent plus marqué) Risque pro-arythmogène intermédiaire
	I _{Na} (pic / tardif)	Dizaines de μM	Inhibition de I _{Na} (pic et tardif)
	I _{CaL} , I _{K1} , I _f	I _{CaL} : effet; I _{K1} : IC ₅₀ dizaines μM; I _f pas d'effet	Bloc modéré d'I _{CaL} et I _{K1} ; I _f préservé

Dans l'ensemble, ces résultats indiquent que le cénobamate présente un profil électrophysiologique caractérisé par une inhibition robuste de I_{Na} et I_{CaL}, une action modérée sur I_{Ks} et une préservation relative de I_{Kr}. Ce spectre d'effets suggère que les risques cardiaques pourraient davantage relever d'une altération de l'excitabilité et de la conduction plutôt que d'un effet pro-arythmogène traditionnel via hERG.

B. Effets de la chloroquine et de l'hydroxychloroquine

Les 4-aminoquinolines, représentées par la chloroquine et l'hydroxychloroquine, ont suscité un intérêt renouvelé lors de la pandémie de COVID-19. Néanmoins, leur profil de sécurité cardiaque a rapidement été remis en question. Les expériences de 'patch-clamp' réalisées sur des cellules HEK293T exprimant de manière stable différents canaux ioniques humains (Tableau 1) ont mis en évidence une inhibition puissante du courant hERG (I_{Kr}), avec des valeurs d'IC₅₀ de l'ordre de 1,3–1,8 μM pour la chloroquine et de 3,4–4,8 μM pour l'hydroxychloroquine. Ces données placent les deux composés parmi les inhibiteurs notables de I_{Kr}, expliquant ainsi leur capacité à allonger le potentiel d'action et l'intervalle QT.

Outre l'inhibition de I_{Kr}, les deux molécules réduisent également le courant sodique rapide (I_{Na}) et tardif (I_{NaL}), ainsi que le courant calcique de type L (I_{CaL}), avec des IC₅₀ plus

élevés (30–160 μM). Le courant potassique rectifiant entrant (I_{K1}) est également sensible, surtout à la chloroquine (IC₅₀ ≈ 6 μM). En revanche, aucun effet significatif n'a été observé sur le courant 'pacemaker' (I_f), ce qui suggère une action ciblée sur les mécanismes de conduction et de repolarisation ventriculaire.

Les enregistrements effectués sur cardiomyocytes dérivés de cellules souches pluripotentes humaines (hiPSC-CM) confirment ces observations : les deux composés provoquent une inhibition combinée de I_{Na}, I_{CaL} et I_{Kr}, se traduisant par un allongement modéré à marqué de la durée du potentiel d'action. L'effet est plus prononcé pour l'hydroxychloroquine à concentration équimolaire.

Ainsi, bien que largement utilisés dans le traitement des maladies auto-immunes, ces antipaludiques présentent un profil pro-arythmogène non négligeable. Leur usage nécessite donc une surveillance électrocardiographique attentive, particulièrement chez les patients présentant des comorbidités cardiovasculaires ou recevant d'autres médicaments prolongeant l'intervalle QT.

V. DISCUSSION

Les résultats de cette étude mettent en évidence la nécessité d'une approche intégrée et multidimensionnelle pour évaluer le risque pro-arythmogène des médicaments. Alors que les méthodes traditionnelles reposaient principalement sur l'étude du courant I_{Kr} via le canal hERG [1], [2], nos données confirment que cette approche reste insuffisante pour prédire la complexité des effets pharmacologiques. L'intégration de plusieurs courants ioniques (I_{Na}, I_{CaL}, I_{Ks}, I_{K1}) enregistrés par 'patch-clamp', combinée à l'utilisation de cardiomyocytes dérivés de cellules souches pluripotentes humaines (hiPSC-CM), permet de mieux reproduire la physiologie cardiaque et d'améliorer la pertinence prédictive [5], [6], [12].

L'exemple du cénobamate illustre cette dynamique. Contrairement à de nombreux antiepileptiques, il exerce une inhibition marquée sur I_{Na} et I_{CaL} mais préserve largement le courant hERG. Ce profil suggère que ses effets indésirables cardiaques potentiels relèvent davantage d'une altération de l'excitabilité et de la conduction que d'un risque classique de torsades de pointes [14]. Ces résultats confirment les observations cliniques indiquant un profil de sécurité cardiaque globalement favorable de ce composé.

À l'opposé, la chloroquine et l'hydroxychloroquine se distinguent par une inhibition significative de I_{Kr} à des concentrations thérapeutiques, ainsi que par des effets additifs sur I_{Na} et I_{CaL} [13]. Ces inhibitions combinées conduisent à une prolongation du potentiel d'action mesurée dans les hiPSC-CM, phénomène particulièrement marqué avec l'hydroxychloroquine. Ces résultats fournissent une base mécanistique solide expliquant les observations cliniques de prolongation de l'intervalle QT et d'arythmies ventriculaires rapportées chez certains patients traités par ces molécules [2].

Pris dans leur ensemble, ces données démontrent l'importance de dépasser les limites d'une approche monocanal. Les stratégies multi-canaux intégrant des modèles cellulaires physiologiques offrent une vision plus réaliste des effets électrophysiologiques des médicaments et favorisent une meilleure corrélation entre données expérimentales et observations cliniques [4], [6], [7]. Ces résultats soutiennent l'adoption progressive de méthodes d'évaluation intégrées

dans la pharmacologie de sécurité moderne, afin de réduire les retraits tardifs de médicaments pour cause d'arythmies graves [3], [10], [13].

VI. CONCLUSIONS

Cette étude met en évidence la valeur des enregistrements électrophysiologiques multi-canaux réalisés sur des cellules exprimant sélectivement des canaux ioniques cardiaques et sur des cardiomyocytes dérivés de cellules souches. Le cénobamate se distingue par une inhibition marquée des courants sodiques et calciques, mais une préservation relative du courant hERG, ce qui suggère un risque pro-arythmogène limité. En revanche, la chloroquine et l'hydroxychloroquine exercent une inhibition significative de I_{K_r} , associée à des effets additifs sur I_{Na} et I_{CaL} , conduisant à une prolongation du potentiel d'action et à une augmentation du risque de troubles du rythme. Ces résultats confirment que l'évaluation du risque cardiaque nécessite une approche intégrée multi-canaux, dépassant les limites des tests centrés uniquement sur hERG, et soulignent l'importance d'une surveillance attentive lors de l'utilisation clinique de ces molécules.

REMERCIEMENTS

Cette étude a été financée par le projet P_37_675 (contrat n° 146/2016) du Programme Opérationnel Compétitivité 2014–2020, Axe Prioritaire 1, Action 1.1.4, cofinancé par les Fonds européens de développement régional et par des fonds du Gouvernement roumain. Le contenu de cette publication ne reflète pas nécessairement la position officielle de l'Union européenne ou du Gouvernement roumain. Cette étude a été également financée par le Gouvernement roumain via l'UEFISCDI dans le cadre de la subvention PCE n° 39/2022 : PN-III-P4-PCE-2021-1422.

RÉFÉRENCES

- [1] M. C. Sanguinetti and M. Tristani-Firouzi, "hERG potassium channels and cardiac arrhythmia," *Nature*, vol. 440, pp. 463–469, Mar. 2006.
- [2] D. M. Roden, "Drug-induced prolongation of the QT interval," *New England Journal of Medicine*, vol. 350, no. 10, pp. 1013–1022, 2004.
- [3] G. C. Colatsky, B. Fermini, P. Gintant, J. Pierson, and N. Sager, "The Comprehensive In Vitro Proarrhythmia Assay (CiPA) initiative—update and future directions," *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*, vol. 81, pp. 15–20, 2016.
- [4] B. Fermini and N. A. Hancox, "Role of ion channels in proarrhythmia: beyond hERG," *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, vol. 312, no. 3, pp. 882–888, 2005.
- [5] K. J. Burrage, G. Keller, J. D. Gold, and J. C. Wu, "Production of de novo cardiomyocytes: human pluripotent stem cell differentiation and direct reprogramming," *Cell Stem Cell*, vol. 10, no. 1, pp. 16–28, 2012.
- [6] T. Braam, L. Tertoolen, C. Casini, and C. Mummery, "Cardiomyocytes from human pluripotent stem cells in safety pharmacology: current state and future potential," *Pharmacology & Therapeutics*, vol. 145, pp. 123–127, 2015.
- [7] C. M. Johannesen, N. Vicente, J. Mason, and D. G. Strauss, "Differentiating drug-induced multichannel block on the electrocardiogram: randomized study of dofetilide, quinidine, ranolazine, and verapamil," *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, vol. 96, no. 5, pp. 549–558, 2014.
- [8] D. G. Strauss, R. Vicente, M. Johannesen, et al., "Common liabilities to drug-induced QT prolongation assessed by human in silico models," *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, vol. 95, no. 5, pp. 532–539, 2014.
- [9] O. T. Britton, A. Bueno-Orovio, Y. Yang, D. A. H. Matthews, and B. Rodriguez, "Computational cardiology and personalized medicine," *Current Opinion in Physiology*, vol. 1, pp. 57–63, 2018.
- [10] B. Fermini, G. C. Colatsky, N. Sager, et al., "A new perspective in the field of cardiac safety testing through the CiPA initiative," *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*, vol. 81, pp. 3–12, 2016.
- [11] R. Wilhelms, O. T. Britton, D. G. Strauss, and B. Rodriguez, "Predicting drug-induced arrhythmias: in silico risk assessment models," *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, vol. 100, no. 4, pp. 371–381, 2016.
- [12] S. A. Mann, D. Heidecker, J. B. Roehrich, S. W. Wang, A. Christ, S. M. Mak, S. A. B. Brown, and A. Moretti, "Recording of multiple ion current components and action potentials in human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes via automated 'patch-clamp'," *J. Pharmacol. Toxicol. Methods*, vol. 98, pp. 62–73, 2019.
- [13] U. Thomet, B. Amuzescu, T. Knott, S. A. Mann, K. Mubagwa, and B. M. Radu, "Assessment of proarrhythmogenic risk for chloroquine and hydroxychloroquine using the CiPA concept," *European Journal of Pharmacology*, vol. 913, art. no. 174632, 15 Dec. 2021, doi:10.1016/j.ejphar.2021.174632.
- [14] R. Roberti, C. De Caro, L. F. Iannone, G. Zaccara, S. Lattanzi, and E. Russo, "Pharmacology of cenobamate: Mechanism of action, pharmacokinetics, drug-drug interactions and tolerability," *CNS Drugs*, vol. 35, no. 6, pp. 609–618, Jun. 2021, doi:10.1007/s40263-021-00819-8