



Is remimazolam the elusive anesthetic on/off switch?

J. Ross Renew, MD, FASA, FASE¹

Received: 31 January 2024 / Revised: 31 January 2024 / Accepted: 31 January 2024
© Canadian Anesthesiologists' Society 2024

“I’m so fast that last night I turned off the light switch in my hotel room and was in bed before the room was dark.”

—Muhammad Ali, 1974

The ideal intravenous anesthetic drug is one that provides rapid, predictable, and titratable effects with minimal hemodynamic consequences. Investigators continue to work towards the development of such drugs while the clinical community is currently left relying on balanced anesthetic techniques that incorporate multiple drugs in an effort to take advantage of desirable properties while minimizing undesirable ones. The introduction of propofol into clinical practice represented a significant step in the right direction; however, the potential for hemodynamic instability with this drug has been well documented.¹ As such, the ideal drug remains elusive. Remimazolam is a novel intravenous benzodiazepine that was designed by taking advantage of the active compounds in midazolam and altering the structure to make it vulnerable to rapid inactivation via biotransformation.² This approach to drug development is not novel as anesthetic staples such as succinylcholine, esmolol, and remifentanyl all owe their emergence to slightly modifying pre-existing compounds or “soft drug development.” As a consequence of such innovation, remimazolam undergoes rapid metabolism via organ-independent pathways that rely on tissue esterases. With an onset time of one to three minutes, a context-

sensitive half-life of a little under seven minutes following a four-hour infusion, and the availability of an antagonist (flumazenil), the potential for using this drug beyond sedation purposes is certainly intriguing.³

In 2020, Japan approved remimazolam for sedation and general anesthesia, followed by South Korea in 2021. Remimazolam is currently only approved for procedural sedation (not general anesthesia) by the U.S. Food and Drug Administration and Health Canada.

In this issue of the *Journal*, Yim *et al.* report the results of their randomized controlled trial that compared the hemodynamic effects of patients undergoing cardiac ablation with general anesthesia maintained either with a remimazolam infusion (1–2 mg·kg⁻¹·hr⁻¹) or desflurane.⁴ The authors found a significant reduction in hypotensive events in the remimazolam group (14/47 patients, 30%) compared with the desflurane group (29/49 patients, 59%) (relative risk [RR], 0.5; 95% confidence interval [CI], 0.31 to 0.83; *P* = 0.004). Furthermore, remimazolam was associated with a lower requirement for vasopressor administration compared with desflurane (23/47 patients, 49% vs 43/49 patients, 88%; RR, 0.56; 95% CI, 0.41 to 0.76; *P* < 0.001) while no difference was found in the incidence of perioperative complications such as nausea, vomiting, desaturation, delayed emergence, or pain.⁴ Such results are not all that surprising as remimazolam’s stable hemodynamic profile was the rationale for its initial development and previous work from this group of investigators has confirmed this drug’s relatively neutral impact on hemodynamics.⁵ Nevertheless, there are several important nuances to using this drug, particularly as a general anesthetic, that warrant additional discussion.

Remimazolam is currently available in two benzodiazepine salt forms—remimazolam *bessylate* and remimazolam *tosylate*. Remimazolam tosylate was

J. R. Renew, MD, FASA, FASE (✉)
Department of Anesthesiology and Perioperative Medicine,
Mayo Clinic, Jacksonville, FL, USA

Department of Anesthesiology and Perioperative Medicine,
Mayo Clinic Florida, 4500 San Pablo Road, Jacksonville, FL
32224, USA

e-mail: renew.j@mayo.edu

developed by Jiangsu Hengrui Pharmaceutical Co. Ltd. (Lianyungang, Jiangsu, China) in an effort to circumvent the pre-existing patent and is currently available in China.⁶ In North America, remimazolam besylate is currently sold as ByFavo™ (Acacia Pharma Group, Woodcliff Lake, NJ, USA) as a white powder that must be reconstituted with normal saline. Multiple reports have documented the drug precipitating in intravenous tubing when infused with Ringer's acetate or lactate solutions. These reports show a tendency to precipitate when infusion rates are less than 300 mL·hr⁻¹ or when the concentration of remimazolam exceeds 1 mg·mL⁻¹.^{7,8} The pH of the remimazolam/saline constituted solution is 2.9–3.9 and its solubility decreases once the pH exceeds 4.⁸ Vigilance is therefore certainly warranted when administering a remimazolam infusion and it appears that *lower concentrations with a saline-based infusion to a dedicated intravenous line* represent best practice to minimize the risk of precipitation.

Anaphylaxis has been reported with remimazolam, and several important characteristics have emerged following review of such cases. Specifically, Kim *et al.* reported a cases series of five patients experiencing anaphylaxis following remimazolam infusion for general anesthesia.⁹ In all cases, symptoms developed within minutes of exposure. The presence of skin manifestations was not universal and skin testing weeks after the initial event was ultimately negative for IgE-mediated mechanisms for all patients, leaving the authors to suspect non-IgE-mediated causes of such reactions. Remimazolam contains dextran, a compound that can lead to complement activation, the formation of non-IgE antibodies, and subsequent vasodilatory shock. Such a mechanism has previously been described with iron dextran infusions at faster infusion rates.¹⁰ This phenomenon also prompted Kim *et al.* to retrospectively examine remimazolam-associated anaphylaxis at their institution over a 9-month period. They found an incidence of 0.26% (4/1,524 patients) when remimazolam infusions exceeded 12 mg·kg⁻¹·hr⁻¹ vs only 0.08% (1/1,280 patients) when infusions were less than 6 mg·kg⁻¹·hr⁻¹. While by no means definitive, such early reports warrant caution as anesthesia clinicians introduce remimazolam infusions into their practice, particularly when infused at rates exceeding 6 mg·kg⁻¹·hr⁻¹.

Finally, and perhaps most interestingly, there is the option to administer an antagonist, flumazenil, to expedite emergence from remimazolam-induced general anesthesia. With this drug being metabolized rapidly by tissue esterases, it may seem surprising that an antagonist is even needed at all; however, recovery times between 10 and 40 min have been reported following remimazolam infusions.¹¹ In Yim *et al.*'s effort, all but two patients in the remimazolam group received flumazenil at the conclusion of their cardiac ablation to expedite emergence. This

group's retrospective efforts also report routine administration of flumazenil without complications such as seizures.⁵ The authors note the availability of an antagonist provided significant flexibility as “it was difficult to taper remimazolam before the procedure because predicting the end point of cardiac ablation is difficult.” Nonetheless, anesthesia dogma has long held that flumazenil administration should be relegated to emergencies after excessive benzodiazepine administration, mostly over concern that this reversal increases the risk of seizures. Nevertheless, a careful examination of the literature reveals that such concern may not be entirely based on evidence and that flumazenil-induced seizure activity in the perioperative period is somewhat more nuanced. Is routine administration of flumazenil a safe practice for all patients? While the perioperative literature on the matter is sparse, there is ample data on its use to reverse benzodiazepine intoxication. In 2016, a systematic review with meta-analyses of 13 randomized controlled trials showed a significant increase in adverse events with flumazenil (*vs* placebo);¹² however, most of these patients received very large doses of flumazenil without careful titration, as is common in anesthetic practice. Triggering seizures with flumazenil seems to be mostly described in patients on chronic anticonvulsant or benzodiazepine therapy. Appropriate patient selection when considering maintaining general anesthesia with remimazolam followed by flumazenil reversal will be important.

Another historic concern with flumazenil administration is the risk of re sedation. Reversing midazolam or longer-acting benzodiazepines with flumazenil can undoubtedly lead to re sedation as differing pharmacokinetics between agonist and antagonist must be considered. Fortunately, flumazenil and remimazolam have similar elimination half-lives (34–70 min *vs* 60 min, respectively), so the risk of re sedation is mitigated. Nevertheless, cases of re sedation have been reported following reversal of remimazolam with flumazenil¹³ and continued monitoring is certainly warranted until more robust pharmacokinetic studies are performed, particularly in patients with organ dysfunction.

As anesthesia clinicians gain more familiarity with remimazolam, it will be interesting to watch where this drug ultimately “fits” into modern anesthesia practices. Currently, its use for sedation possesses the most robust literature and reports have emerged describing its use as a sedative in the intensive care unit.¹⁴ Induction of general anesthesia with remimazolam has also previously been described with a favourable impact on hemodynamics, rendering it a viable option for high-risk patients with cardiac disease.¹⁵ Its role as a general anesthetic is also being studied and early efforts, such as work from Yim *et al.*, show promising results.⁴ The introduction of

sugammadex has equipped modern anesthesia practices with an on/off switch when managing neuromuscular blockade, albeit with several caveats including the need for objective neuromuscular monitoring to confirm that the desired response has been achieved. Might we get to a point where flumazenil is routinely administered shortly after sugammadex to expedite emergence from remimazolam-based general anesthesia? Such speculation of a general anesthetic on/off switch is certainly intriguing and hopefully motivates much-needed investigation with this drug in real-world clinical settings.

Le remimazolam serait-il l'interrupteur marche/arrêt tant convoité pour l'anesthésie?

« Je suis si rapide que la nuit dernière, j'ai éteint la lumière avec l'interrupteur dans ma chambre d'hôtel et j'étais au lit avant que la chambre ne soit sombre. »

–Muhammad Ali, 1974

L'anesthésique intraveineux idéal est celui qui procure des effets à la fois rapides, prévisibles et titrables, avec des conséquences hémodynamiques minimales. Les équipes de recherche continuent de travailler à la mise au point de tels médicaments, tandis que la communauté clinique s'en remet actuellement à des techniques d'anesthésie équilibrées qui intègrent plusieurs médicaments dans le but de tirer parti des propriétés souhaitables tout en minimisant les propriétés indésirables. L'introduction du propofol dans la pratique clinique a représenté un pas important dans la bonne direction; cependant, le potentiel d'instabilité hémodynamique lié à ce médicament est bien documenté.¹ En tant que tel, le médicament idéal reste hors de notre portée. Le remimazolam est une nouvelle benzodiazépine intraveineuse qui a été conçue en tirant parti des composés actifs du midazolam et en modifiant la structure pour la rendre vulnérable à une inactivation rapide par biotransformation.² Cette approche au développement de médicaments n'est pas nouvelle : en effet, certains agents anesthésiques de base tels que la succinylcholine, l'esmolol et le rémifentanil doivent tous leur émergence à une légère modification de composés préexistants ou au « développement de médicaments plus sécuritaires ». En tant que dérivé d'une telle innovation, le remimazolam subit un métabolisme rapide via des voies indépendantes des organes qui reposent sur les estérases tissulaires. Avec un temps d'amorce d'une à trois minutes, une demi-vie sensible au contexte d'un peu moins de sept

minutes après une perfusion de quatre heures, et la disponibilité d'un antagoniste (flumazénil), le potentiel d'utilisation de ce médicament au-delà de la sédation est certainement intrigant.³

En 2020, le Japon a approuvé le remimazolam pour la sédation et l'anesthésie générale, suivi par la Corée du Sud en 2021. À l'heure actuelle, le remimazolam n'est approuvé que pour la sédation procédurale (et non l'anesthésie générale) par la *Food and Drug Administration* des États-Unis et Santé Canada.

Dans ce numéro du *Journal*, Yim *et coll.* rapportent les résultats de leur étude randomisée contrôlée qui a comparé les effets hémodynamiques sur des patient-es bénéficiant d'une ablation cardiaque sous anesthésie générale, maintenue soit avec une perfusion de remimazolam (1–2 mg·kg⁻¹·h⁻¹) ou du desflurane.⁴ L'équipe de recherche a constaté une réduction significative des événements hypotensifs dans le groupe remimazolam (14/47 patient-es, 30 %) par rapport au groupe desflurane (29/49 patient-es, 59 %) (risque relatif [RR], 0,5; intervalle de confiance [IC] à 95 %, 0,31 à 0,83; $P = 0,004$). De plus, le remimazolam a été associé à un besoin plus faible d'administration de vasopresseurs par rapport au desflurane (23/47 patient-es, 49 % vs 43/49 patient-es, 88 %; RR, 0,56; IC 95 %, 0,41 à 0,76; $P < 0,001$), alors qu'aucune différence n'a été constatée dans l'incidence de complications périopératoires telles que les nausées, les vomissements, la désaturation, un réveil retardé ou la douleur.⁴ De tels résultats ne sont pas si surprenants, le profil hémodynamique stable du remimazolam étant la raison d'être de sa mise au point initiale. En outre, les travaux antérieurs de cette équipe de recherche ont confirmé l'impact relativement neutre de ce médicament sur l'hémodynamie.⁵ Néanmoins, il existe plusieurs nuances importantes à apporter avant l'utilisation de ce médicament, en particulier en tant qu'anesthésique général, et qui justifient une discussion plus approfondie.

Le remimazolam est actuellement disponible sous deux formes de sels de benzodiazépines : le *bésylate* de remimazolam et le *tosylate* de remimazolam. Le tosylate de remimazolam a été mis au point par Jiangsu Hengrui Pharmaceutical Co., Ltd. (Lianyungang, Jiangsu, Chine) dans le but de contourner le brevet préexistant et est actuellement disponible en Chine.⁶ En Amérique du Nord, le *bésylate* de remimazolam est actuellement vendu sous le nom de ByFavoTM (Acacia Pharma Group, Woodcliff Lake, NJ, États-Unis) sous forme de poudre blanche qui doit être reconstituée avec une solution physiologique salée. De nombreux comptes rendus ont documenté la précipitation du médicament dans des tubulures intraveineuses lorsqu'il est perfusé avec des solutions d'acétate ou de lactate Ringer. Ces comptes rendus montrent une tendance à la précipitation lorsque les

débits de perfusion sont inférieurs à $300 \text{ mL}\cdot\text{h}^{-1}$ ou lorsque la concentration de remimazolam dépasse $1 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$.^{7,8} Le pH de la solution constituée de remimazolam/solution saline est de 2,9 à 3,9 et sa solubilité diminue lorsque le pH dépasse 4.⁸ La vigilance est donc certainement de mise lors de l'administration d'une perfusion de remimazolam et il apparaît que *des concentrations plus faibles avec une perfusion à base de solution physiologique salée dans une ligne intraveineuse dédiée* représentent les meilleures pratiques pour minimiser le risque de précipitation.

Des cas d'anaphylaxie ont été rapportés avec le remimazolam, et plusieurs caractéristiques importantes sont apparues à la suite de l'examen de ces cas. Plus précisément, Kim *et coll.* ont rapporté une série de cas de cinq patient-es manifestant une anaphylaxie après avoir reçu une perfusion de remimazolam pour anesthésie générale.⁹ Dans tous les cas, les symptômes sont apparus dans les minutes qui ont suivi l'exposition. La présence de manifestations cutanées n'était pas universelle et les tests cutanés réalisés des semaines après l'événement initial ont finalement révélé que les mécanismes médiés par les IgE étaient négatifs pour toutes les patient-es; l'équipe de recherche a dès lors soupçonné des causes non médiées par les IgE pour ces réactions. Le remimazolam contient du dextran, un composé qui peut entraîner une activation complémentaire, la formation d'anticorps non IgE et un choc vasodilatateur subséquent. Un tel mécanisme a déjà été décrit avec des perfusions de dextran fer à des débits de perfusion plus rapides.¹⁰ Ce phénomène a également incité Kim *et coll.* à examiner rétrospectivement l'anaphylaxie associée au remimazolam dans leur établissement sur une période de 9 mois. Une incidence de 0,26 % (4/1524 patient-es) a été observée lorsque les perfusions de remimazolam dépassaient $12 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ vs seulement 0,08 % (1/1280 patient-es) lorsque les perfusions étaient inférieures à $6 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$. Bien qu'ils ne soient en aucun cas définitifs, ces premiers comptes rendus incitent à la prudence au fur et à mesure que cliniciennes et cliniciens en anesthésie introduisent les perfusions de remimazolam dans leur pratique, en particulier lorsqu'elles sont perfusées à des taux supérieurs à $6 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$.

Enfin, et c'est peut-être là le plus intéressant, il y a la possibilité d'administrer un antagoniste, le flumazénil, pour accélérer l'émergence suite à une anesthésie générale induite par le remimazolam. Ce médicament étant métabolisé rapidement par les estérases tissulaires, il peut sembler surprenant qu'un antagoniste soit même nécessaire; cependant, des temps de récupération allant de 10 à 40 min ont été rapportés après des perfusions de remimazolam.¹¹ Dans les travaux de Yim *et coll.*, toutes les patient-es du groupe remimazolam, sauf deux, ont reçu du flumazénil à la fin de leur ablation cardiaque pour accélérer l'émergence. Les efforts rétrospectifs de ce

groupe rapportent également l'administration systématique de flumazénil sans complications telles que des convulsions.⁵ Yim *et coll.* notent que la disponibilité d'un antagoniste a fourni une flexibilité importante car « il était difficile de réduire progressivement le remimazolam avant la procédure étant donné qu'il est difficile de prédire la fin de l'ablation cardiaque ». Néanmoins, le dogme de l'anesthésie a longtemps soutenu que l'administration de flumazénil devait être reléguée aux urgences après une administration excessive de benzodiazépines, principalement par crainte que cette neutralisation n'augmente le risque de convulsions. Un examen attentif de la littérature révèle toutefois que de telles préoccupations ne sont peut-être pas entièrement fondées sur des données probantes et que l'activité convulsive induite par le flumazénil en périopératoire est un peu plus nuancée. L'administration de routine de flumazénil est-elle une pratique sécuritaire pour tout le monde? Bien que la littérature périopératoire sur le sujet soit rare, il existe de nombreuses données sur son utilisation pour neutraliser une intoxication aux benzodiazépines. En 2016, une revue systématique avec méta-analyse de 13 études randomisées contrôlées a montré une augmentation significative des effets indésirables associés au flumazénil (vs placebo);¹² cependant, la plupart de ces patient-es ont reçu de très fortes doses de flumazénil sans titration bien calculée, comme c'est souvent le cas dans la pratique anesthésique. Le déclenchement de convulsions avec le flumazénil semble être principalement décrit chez les patient-es sous traitement chronique par anticonvulsivants ou benzodiazépines. Il sera important de choisir le patient ou la patiente de manière appropriée lorsqu'il s'agira de maintenir une anesthésie générale avec du remimazolam suivie d'une neutralisation avec du flumazénil.

Une autre préoccupation traditionnelle liée à l'administration de flumazénil est le risque de re-sédation. La neutralisation du midazolam ou des benzodiazépines à action prolongée avec le flumazénil peut sans aucun doute conduire à une re-sédation, car il faut tenir compte de la pharmacocinétique différente entre l'agoniste et l'antagoniste. Heureusement, le flumazénil et le remimazolam ont des demi-vies d'élimination similaires (34 à 70 min vs 60 min, respectivement), de sorte que le risque de re-sédation est atténué. Néanmoins, des cas de re-sédation ont été rapportés à la suite de la neutralisation du remimazolam par le flumazénil¹³ et un monitoring continu est certainement justifié jusqu'à ce que des études pharmacocinétiques plus robustes soient réalisées, en particulier chez les patient-es présentant un dysfonctionnement multisystémique.

Au fur et à mesure que les clinicien-nes en anesthésie se familiariseront avec le remimazolam, il sera intéressant de voir où ce médicament s'intégrera finalement dans les

pratiques d'anesthésie modernes. À l'heure actuelle, son utilisation pour la sédation possède la littérature la plus solide et des comptes rendus ont émergé décrivant son utilisation comme sédatif à l'unité de soins intensifs.¹⁴ L'induction de l'anesthésie générale à l'aide de remimazolam a également été décrite par le passé, avec un impact favorable sur l'hémodynamie, ce qui en fait une option viable pour la patientèle à haut risque souffrant de maladies cardiaques.¹⁵ Son rôle en tant qu'anesthésique général est également à l'étude et les premiers efforts, tels que les travaux de Yim *et coll.*, donnent des résultats prometteurs.⁴ L'introduction du sugammadex a doté les services d'anesthésie modernes d'un interrupteur marche/arrêt lors de la prise en charge du blocage neuromusculaire, bien qu'il s'accompagne de plusieurs mises en garde, notamment la nécessité d'un monitoring neuromusculaire objectif pour confirmer que la réponse souhaitée a été obtenue. Pourrions-nous arriver à un point où le flumazénil sera systématiquement administré peu de temps après le sugammadex pour accélérer l'émergence de l'anesthésie générale à base de remimazolam? L'idée même d'un tel interrupteur marche/arrêt pour l'anesthésie générale est certainement intrigante et, espérons-le, motivera des travaux de recherche indispensables sur ce médicament dans des contextes cliniques réels.

Disclosures J. Ross Renew has completed research funded by Merck & Co. (Rahway, NJ, USA), with funds paid to his employer (Mayo Clinic Florida, Jacksonville, FL, USA).

Funding statement No funding was provided for this original work.

Editorial responsibility This submission was handled by Dr. Stephan K. W. Schwarz, Editor-in-Chief, *Canadian Journal of Anesthesia*.

Déclaration J. Ross Renew a terminé des travaux de recherche financés par Merck & Co. (Rahway, NJ, États-Unis), avec des fonds versés à son employeur (Mayo Clinic Florida, Jacksonville, FL, États-Unis).

Déclaration de financement Aucun financement n'a été accordé pour ce manuscrit original.

Responsabilité éditoriale Ce manuscrit a été traité par Dr Stephan K.W. Schwarz, rédacteur en chef, *Journal canadien d'anesthésie*.

References

- Hug CC Jr, McLeskey CH, Nahrwold ML, *et al.* Hemodynamic effects of propofol: data from over 25,000 patients. *Anesth Analg* 1993; 77: S21–9.
- Egan T. Is anesthesiology going soft?: trends in fragile pharmacology. *Anesthesiology* 2009; 111: 229–30. <https://doi.org/10.1097/aln.0b013e3181ae8460>
- Schüttler J, Eisenried A, Lerch M, Fechner J, Jeleazcov C, Ihmsen H. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remimazolam (CNS 7056) after continuous infusion in healthy male volunteers: part I. Pharmacokinetics and clinical pharmacodynamics. *Anesthesiology* 2020; 132: 636–51. <https://doi.org/10.1097/aln.00000000000003103>
- Yim S, Choi CI, Park I, Koo BW, Oh AY, Song IA. Remimazolam to prevent hemodynamic instability during catheter ablation under general anesthesia: a randomized controlled trial. *Can J Anesth* 2024; <https://doi.org/10.1007/s12630-024-02735-z>.
- Nam SW, Yim S, Choi CI, Park I, Joung KW, Song IA. Effects of remimazolam on hemodynamic changes during cardiac ablation for atrial fibrillation under general anesthesia: a propensity-score-matched retrospective cohort study. *Can J Anesth* 2023; 70: 1495–503. <https://doi.org/10.1007/s12630-023-02514-2>
- Wang W, Sun Q. Novel targeted drugs approved by the NMPA and FDA in 2019. *Signal Transduct Target Ther* 2020; 8: 65. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-0164-4>
- Yoshida K, Tanaka S, Watanabe K. A case of intravenous line occlusion when using Acetated Ringer's solution and remimazolam. *J Clin Anesth* 2021; 70: 110190. <https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2021.110190>
- Sasaki H, Hoshijima H, Mizuta K. Ringer's acetate solution-induced precipitation of remimazolam. *Br J Anaesth* 2021; 126: e87–9. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2020.11.021>
- Kim KM, Lee H, Bang JY, Choi BM, Noh GJ. Anaphylaxis following remimazolam administration during induction of anaesthesia. *Br J Anaesth* 2022; 129: e122–4. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2022.07.047>
- Rampton D, Folkersen J, Fishbane S, *et al.* Hypersensitivity reactions to intravenous iron: guidance for risk minimization and management. *Haematologica* 2014; 99: 1671–6. <https://doi.org/10.3324/haematol.2014.111492>
- Wesolowski AM, Zaccagnino MP, Malapero RJ, Kaye AD, Urman RD. Remimazolam: pharmacologic considerations and clinical role in anesthesiology. *Pharmacotherapy* 2016; 36: 1021–7. <https://doi.org/10.1002/phar.1806>
- Penninga EI, Graudal N, Ladekarl MB, Jürgens G. Adverse events associated with flumazenil treatment for the management of suspected benzodiazepine intoxication—a systematic review with meta-analyses of randomised trials. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2016; 118: 37–44. <https://doi.org/10.1111/bcpt.12434>
- Yamamoto T, Kurabe M, Kamiya Y. Re-sleeping after reversal of remimazolam by flumazenil. *J Anesth* 2021; 35: 322. <https://doi.org/10.1007/s00540-021-02915-x>
- Tang Y, Gao X, Xu J, *et al.* Remimazolam besylate versus propofol for deep sedation in critically ill patients: a randomized pilot study. *Crit Care* 2023; 27: 474. <https://doi.org/10.1186/s13054-023-04760-8>
- Liu T, Lai T, Chen J, *et al.* Effect of remimazolam induction on hemodynamics in patients undergoing valve replacement surgery: a randomized, double-blind, controlled trial. *Pharmacol Res Perspect* 2021; 9: e00851. <https://doi.org/10.1002/prp2.851>

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.