

# Dépendance aux antalgiques

« *Vigilance au présent...  
pour évaluer, prévoir et prévenir !* »

Les addicts « précèdent » M. tout le monde

Dr Michel Mallaret  
Centre Pharmacovigilance de Grenoble  
30 novembre 2017. Blois

# Rapport bénéfice / Risque des antalgiques :

- Antalgie : toutes les douleurs ? Toutes populations ? Quelle durée ?
- Risque de dépendance :
  - Effets indésirables liés à dépendance, abus, etc. ?
  - Population à risque ?
  - Substances (et voie administration) à risque ?

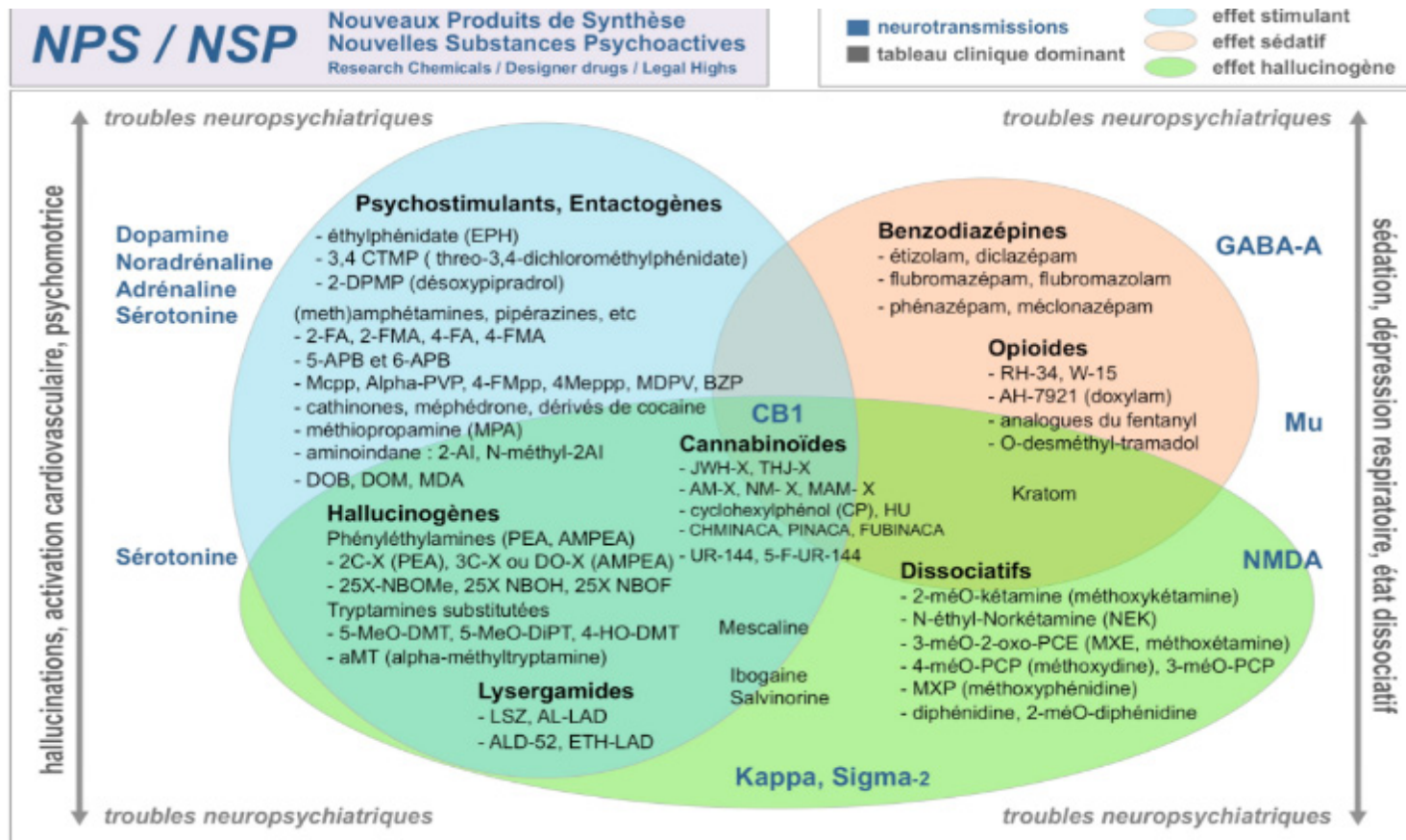
Ni restriction drastique, ni diffusion extrême sans rétrocontrôle

# Effets cliniques des psychoactifs :

(avec effet **analgésique**)

- ↘ Sédatifs : **opiomimétiques** ( $\mu$ ), anxiolytiques (GABA), etc.
- ↗ Stimulants : caféine,... cocaïne (dopamine)
- ∫ Délirants (hallucinogènes) : cannabis (CB1), ...LSD (5HT2)
- ↘ ∫ : Sédatifs et hallucinogènes (dissociatifs): **kétamine** (antagoniste NMDA)
- ↔ Thymorégulateurs

# Effets cliniques des psychoactifs :



# Addiction ? ou Pharmacodépendance :

- Psychologique («accrochage») ; notion de plaisir (dopamine-*N.accumbens*)  
« Anticipation », pendant effets, (après arrêt du «déplaisir») et mémorisation
- Tolérance pharmacodynamique («accoutumance»)
- Sensibilisation (majoration effets la «deuxième fois»)
- Syndrome de sevrage («manque» physique)

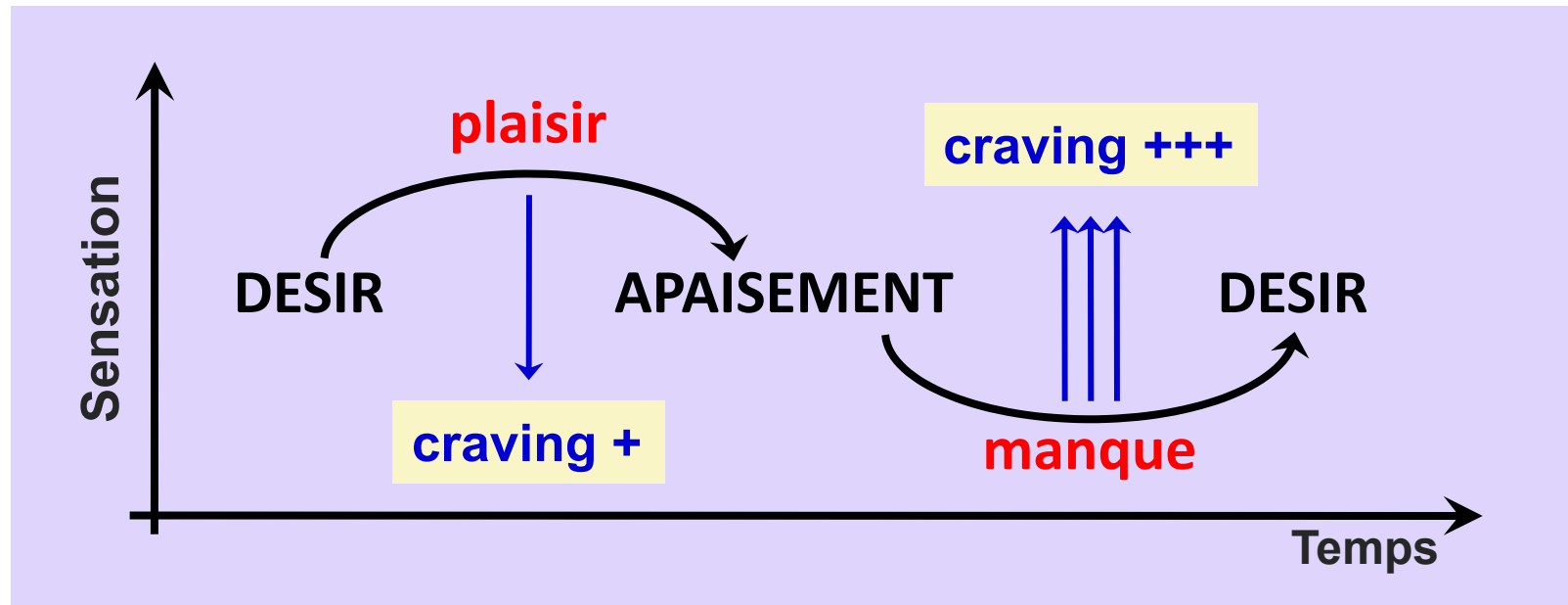
# Pharmacodépendance ? ou Addiction :

Addiction : «adonné» (esclavage en Droit romain par dette d'argent)

Désir irrépressible et répété malgré :

- Motivation et efforts pour s'y soustraire
- Conscience de perte de liberté
- Conscience des risques encourus
- Expérience des complications (somatiques, psychiques, médico-légales...)
- Traitement substitutif ou addictolytique contraignant

# Pharmacodépendance ? ou Addiction :

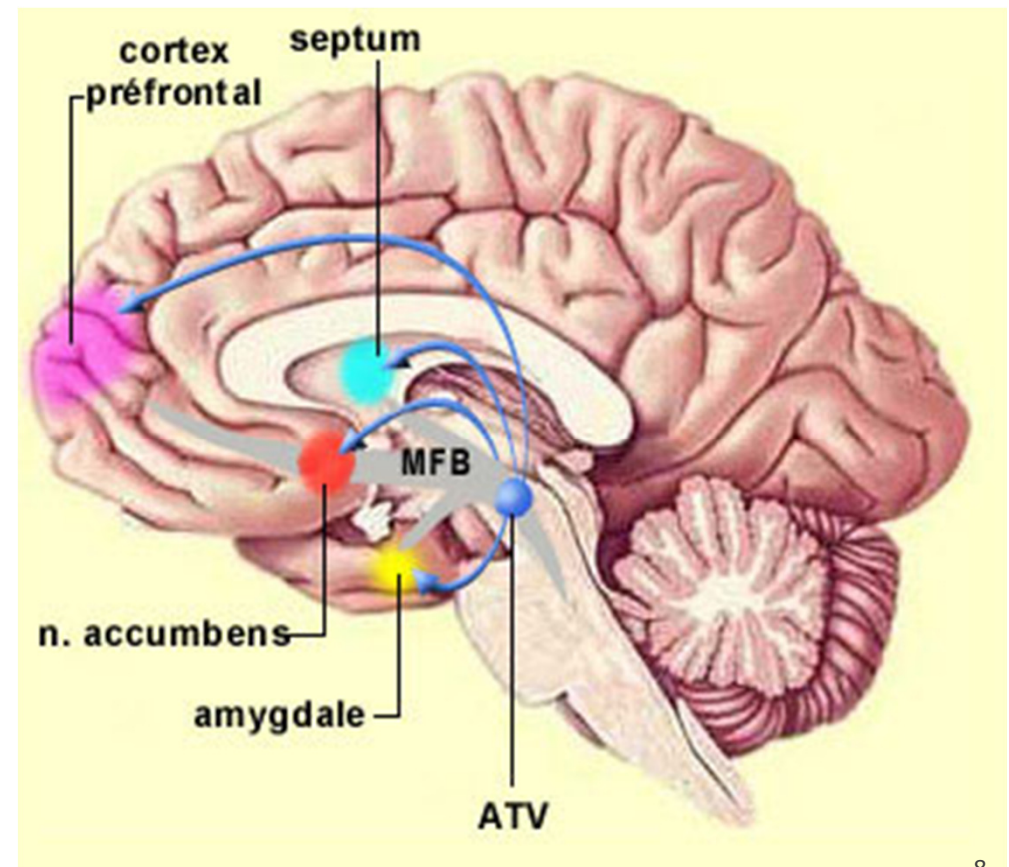


# Circuit de la récompense :

Méso-cortico-limbique

dopaminergique

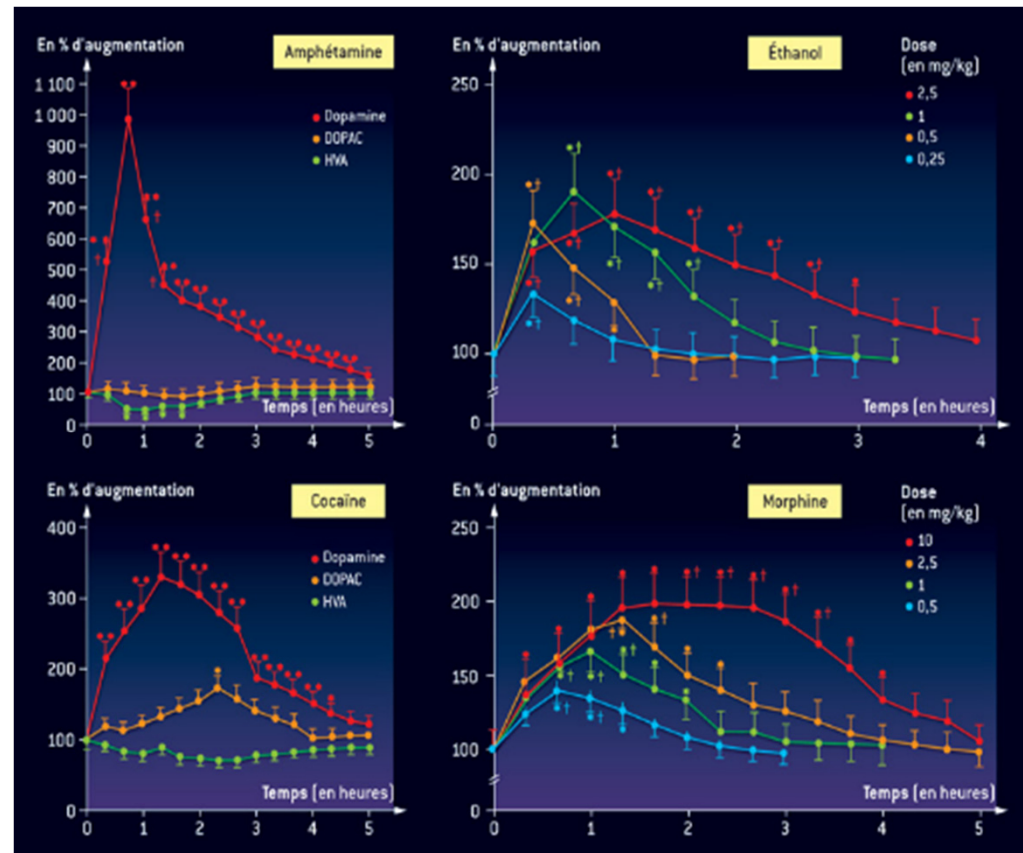
- 1 Plaisir avant
- 2 Plaisir « pendant »
- 3 Mémorisation du plaisir





# Effets des addictogènes dans *N. Accumbens* :

libération de dopamine



# Douleur, antalgiques et dépendance :

- Un douloureux a moins de risque d'addiction aux opioïdes qu'un non douloureux
- Un douloureux est dépendant (physique) des opioïdes après un ttt relativement bref
- Un douloureux peut, certes rarement, devenir addict à un opioïde analgésique

# I. Opiomimétiques (agonistes $\mu$ ou $\kappa$ )

- Opiomimétiques « faibles » :
  - codéine ( $\rightarrow$ 10% morphine) , tramadol (IRS)  $\rightarrow$ O-desméthyltramadol ( $\mu$ )
- Agonistes partiels  $\mu$  (buprénorphine) :effet analgésique plafond
- Opiïdes proches de la morphine ; oxycodone,
- Fentanylloïdes

# Facteurs favorisant l'addiction

- 1. Individuels : génétique, pharmacogénétique
- 2. Absence de douleur (« mauvaise indication »)
- 3. Maintien d'analgésique malgré guérison clinique (durée TTT)
- 4. Prescription inadaptée ; mésusage
- 5. Accessibilité
- 6. Substance : puissance analgésique, PKC

# «Expérimentation» des opioïdes ( USA) et .. % d'addiction ou de risque d'addictions (1994)

| Substance          | Expérimenté % | ADDICTION % | RISQUE d'ADDICTION % |
|--------------------|---------------|-------------|----------------------|
| <b>Antalgiques</b> | <b>9.7</b>    | <b>0.7</b>  | <b>7.5</b>           |
| Tabac              | 75.6          | 24.1        | 31.9                 |
| Alcool             | 91.5          | 14.1        | 15.4                 |
| Drogues illicites  | 51.0          | 7.5         | 14.7                 |
| Cannabis           | 46.3          | 4.2         | 9.1                  |
| Cocaïne            | 16.2          | 2.7         | 16.7                 |
| Stimulants         | 15.3          | 1.7         | 11.2                 |
| Anxiolytiques      | 12.7          | 1.2         | 9.2                  |
| Hallucinogènes     | 10.6          | 0.5         | 4.9                  |
| <b>Héroïne</b>     | <b>1.5</b>    | <b>0.4</b>  | <b>23.1</b>          |

# Facteurs pharmacogénétiques de risque d'addiction


Si analgésie via le **métabolite actif** (Stamer et coll., 2007)

tramadol → O-desméthyltramadol-M1- ; codéine → Morphine

- Métaboliseur ultra-rapide : risque intoxication, addiction chez:

1 à 5 % des « caucasiens » ; 10 à 29% des éthiopiens, saoudiens

Table 2. Allele frequencies of variant CYP2D6 alleles (%) in different ethnic populations.

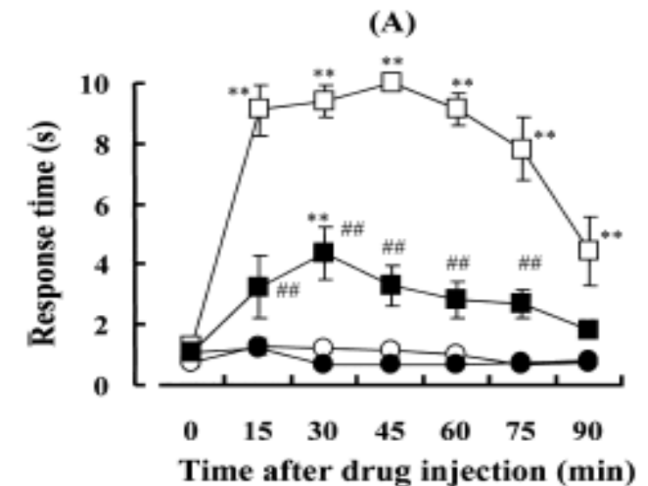
| Allele variants | Enzyme function   | Caucasian (%) | Asian (%) | African, African-American (%) | Ethiopian, Saudi-Arabian (%) |
|-----------------|---|---------------|-----------|-------------------------------|------------------------------|
| *2xN            |  Gene duplication: increased enzyme activity | 1 – 5         | 0 – 2     | 2                             | 10 – 29                      |
| *4              | Splicing defect: inactive enzyme  | 12 – 21       | 1         | 2                             | 1 – 4                        |
| *5              | Deletion: no enzyme   | 2 – 7         | 6         | 4                             | 1 – 3                        |
| *10             | Instable enzyme   | 1 – 2         | 51        | 6                             | 3 – 9                        |
| *17             | Reduced affinity to substrate   | 0             | 0         | 20 – 35                       | 3 – 9                        |
| *41             | Lower proteine ex-pression, impaired function   | 8.4           | 2.6       |                               |                              |

# Opioides et douleur neuropathique (Sounvoravong

et coll., 2005)

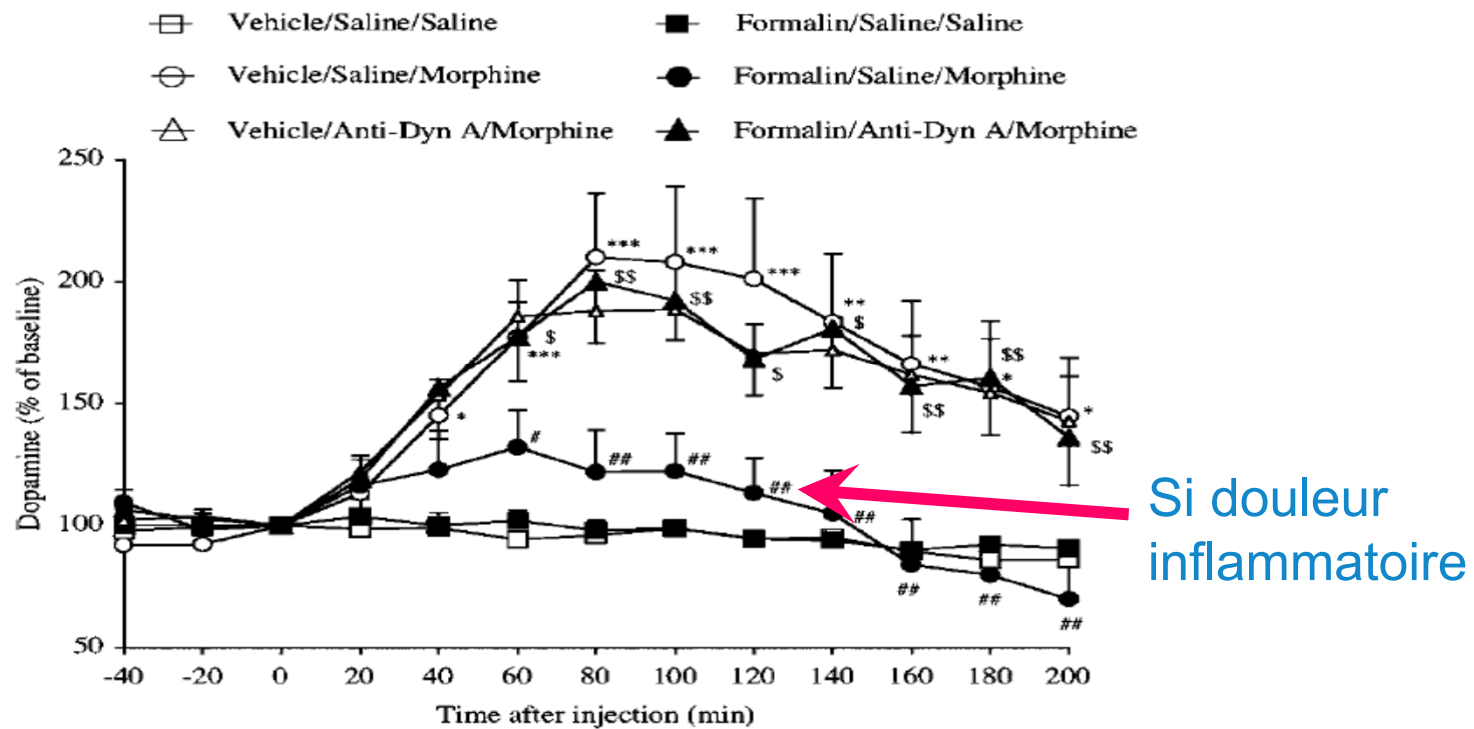
Neuropathie Souris post ligature (partielle) du sciatique

Puis pincement de queue



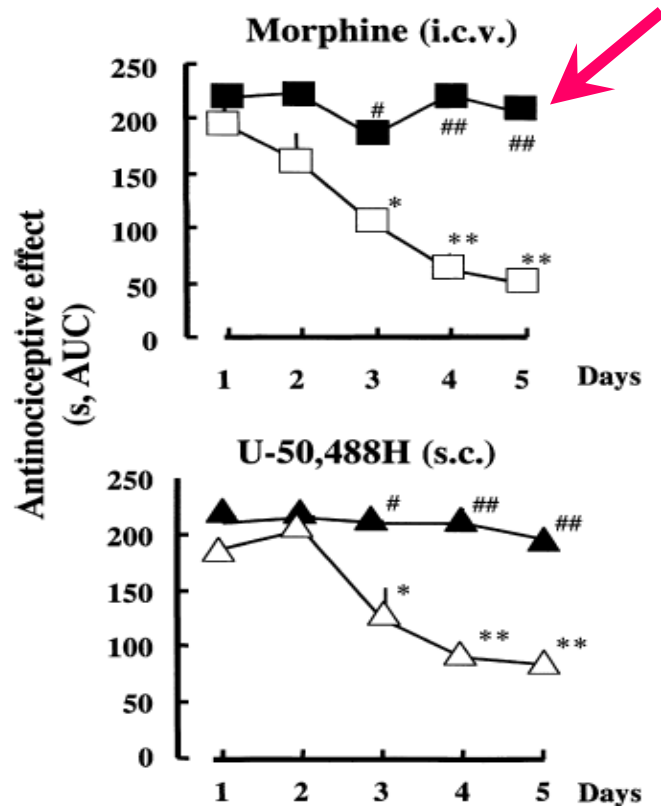
- Effet analgésique important de morphine s.c. si neuropathie
- Effet analgésique plus faible de morphine s.c. si absence de neuropathie

# Si douleur inflammatoire, Morphine : moindre libération de dopamine dans N. accumbens (Chez Rat. Narita M et coll., 2005)

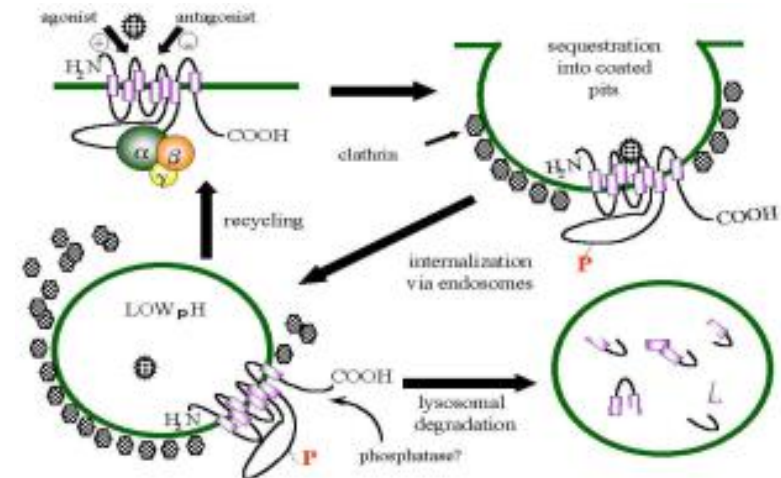




# Moindre tolérance pharmacodynamique si neuropathie douloureuse



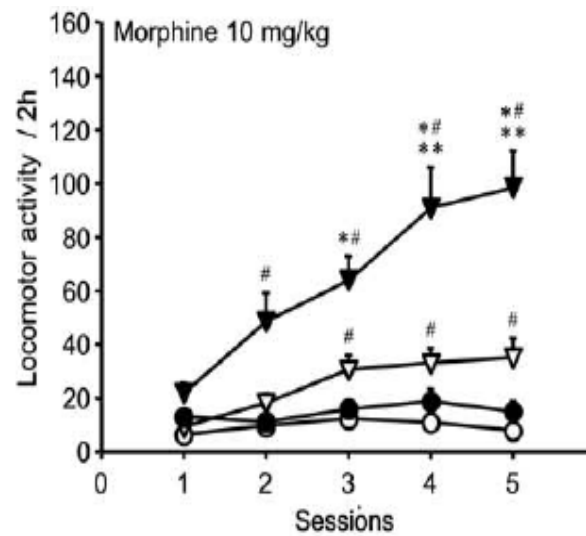
Moindre adaptation des récepteurs  
moindre dose nécessaire



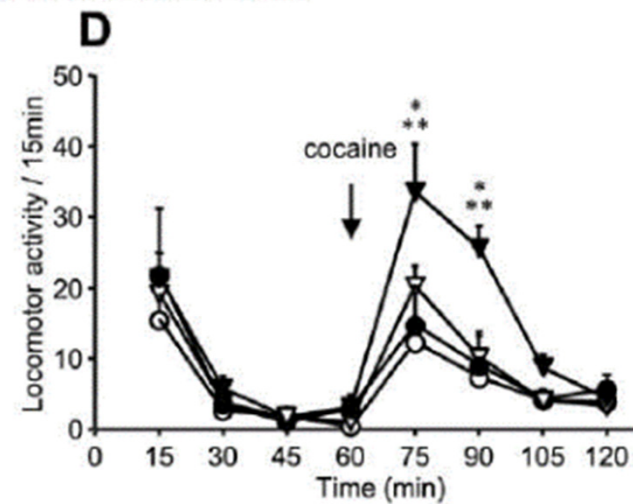
# Sous-nutrition périnatale favorise chez l'Animal:

(EE VELAZQUEZ et coll., 2010)

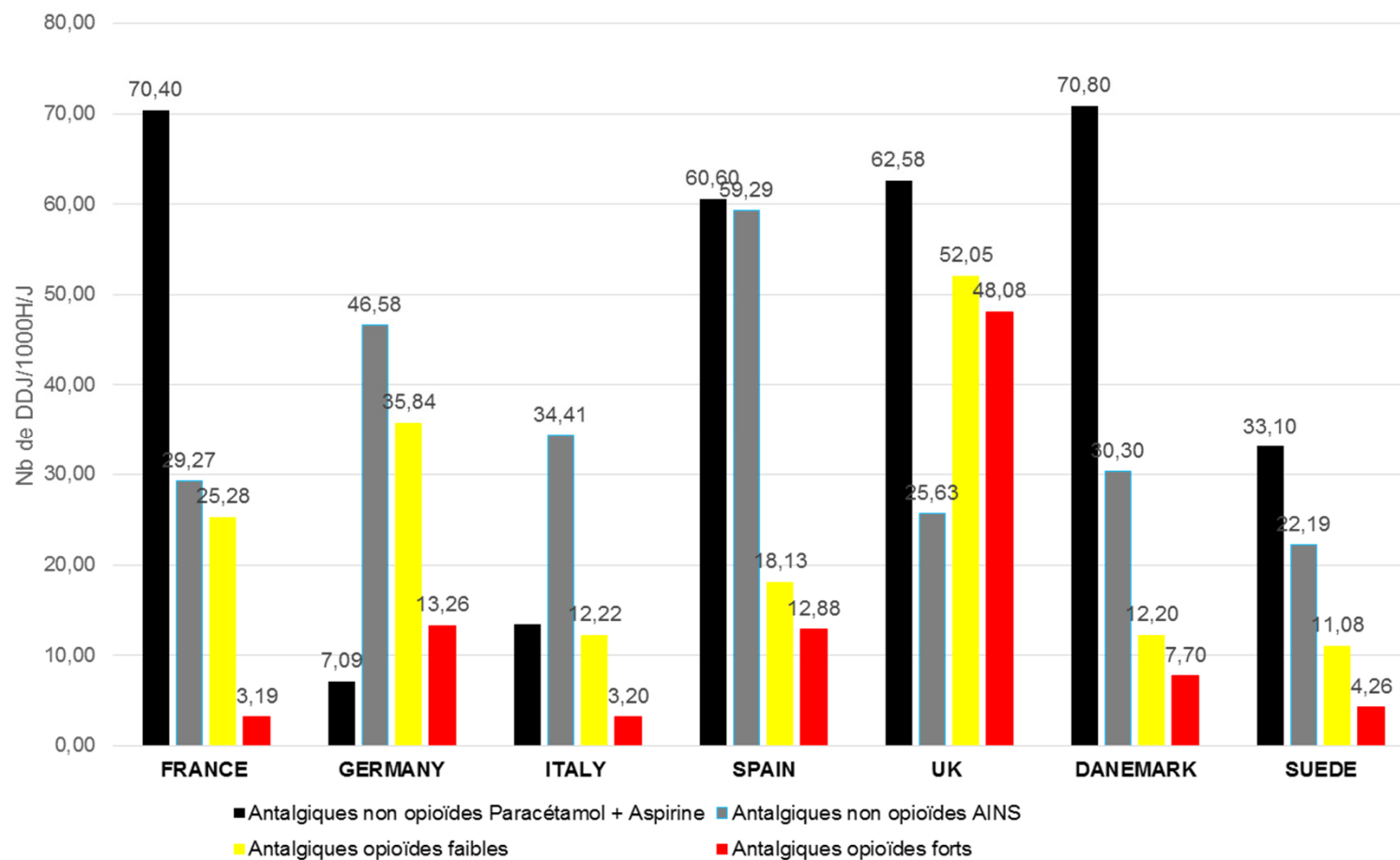
- la sensibilisation à morphine et la sensibilisation croisée à cocaïne



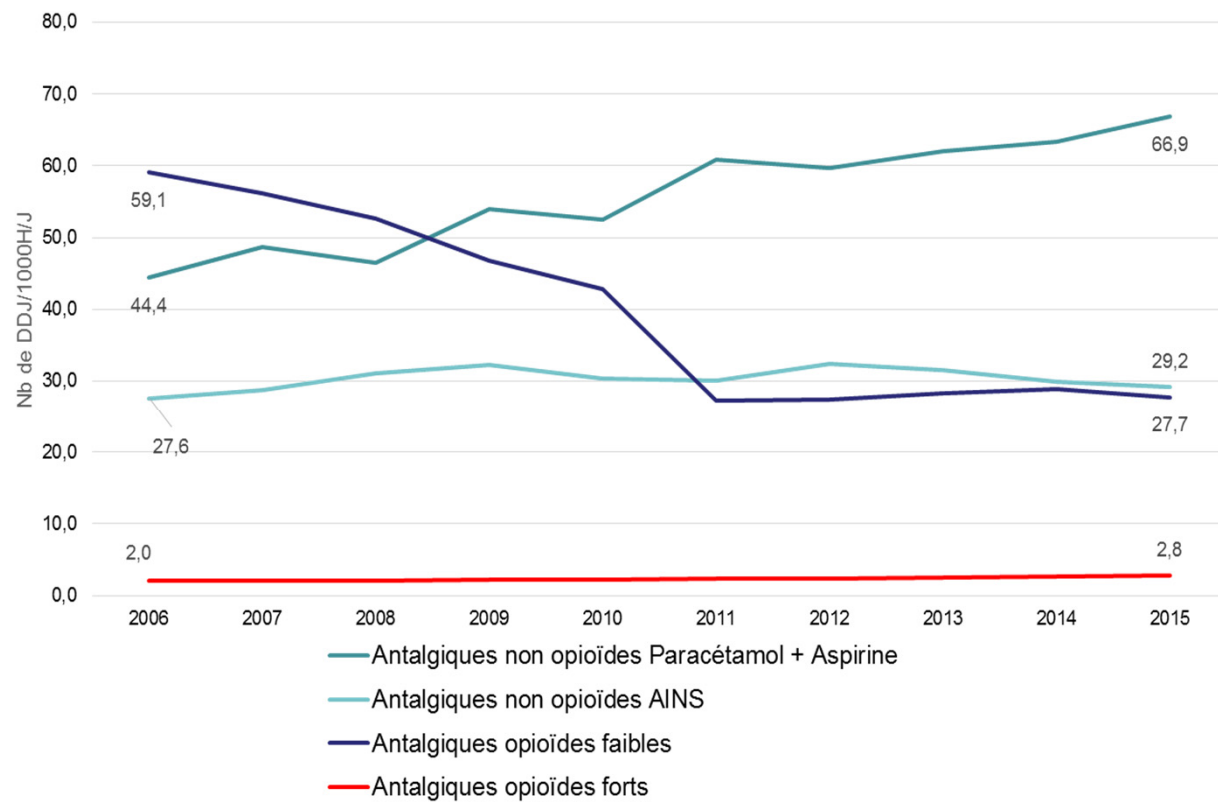
Morphine 7.5 mg/kg pretreatment



# UE : antalgiques en 2015 (IMS MIDAS et données publiques)

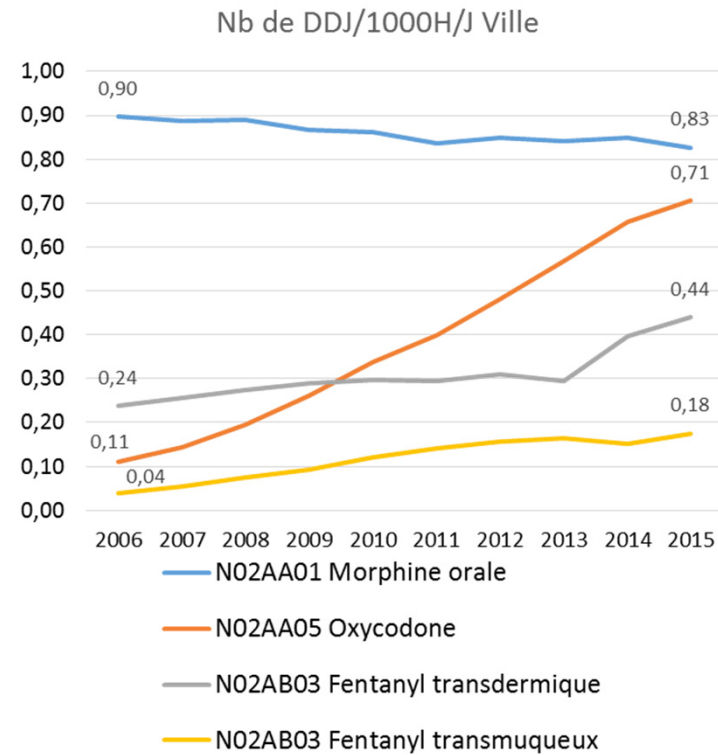


## Consommation des antalgiques (France 2006-16)

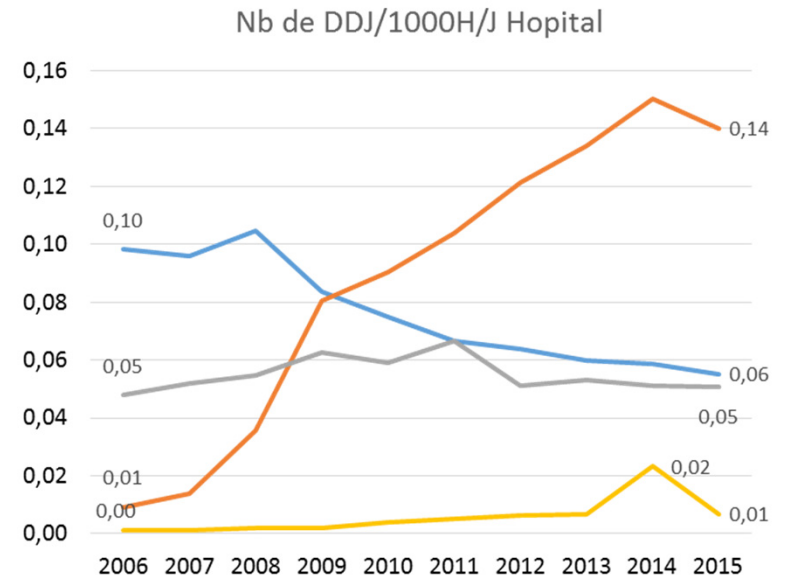


# Evolution en France de la consommation des Opioides de 2006 à 2015 (DDJ/1000H/J)

## Focus sur 4 Opioides forts en ville

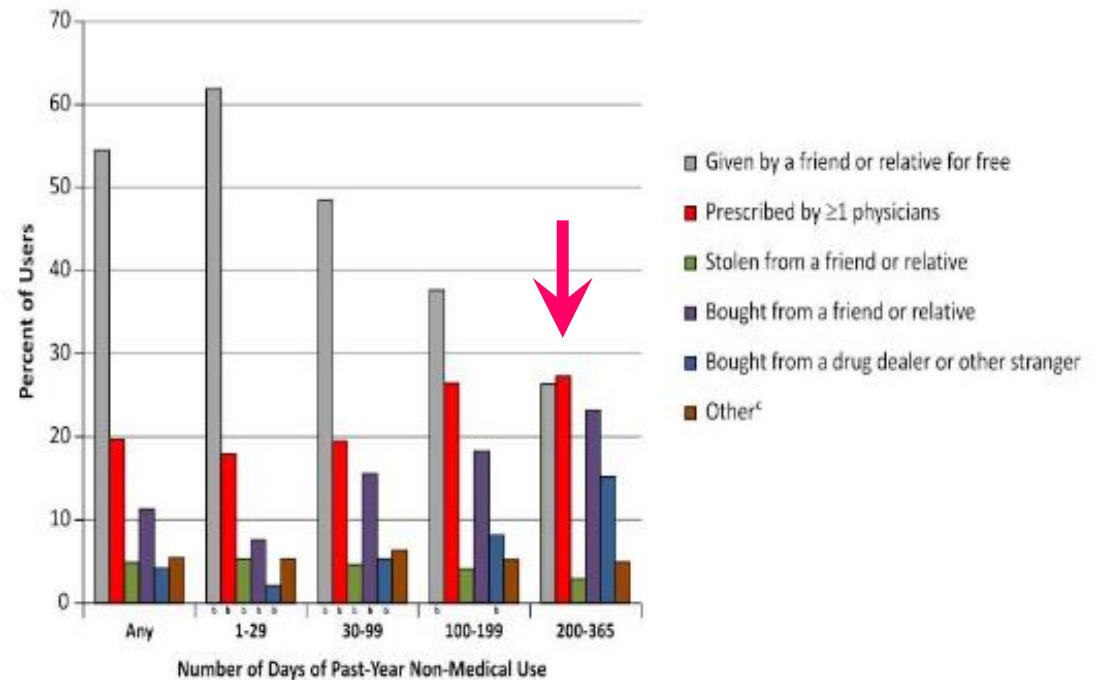


## Focus sur 4 Opioides forts à l'hôpital



# Accessibilité aux longues poly- prescriptions pour «mésuseurs» d'opioïdes (USA, →2011)

Sources of Prescription Opioids Among Past-Year Non-Medical Users<sup>a</sup>



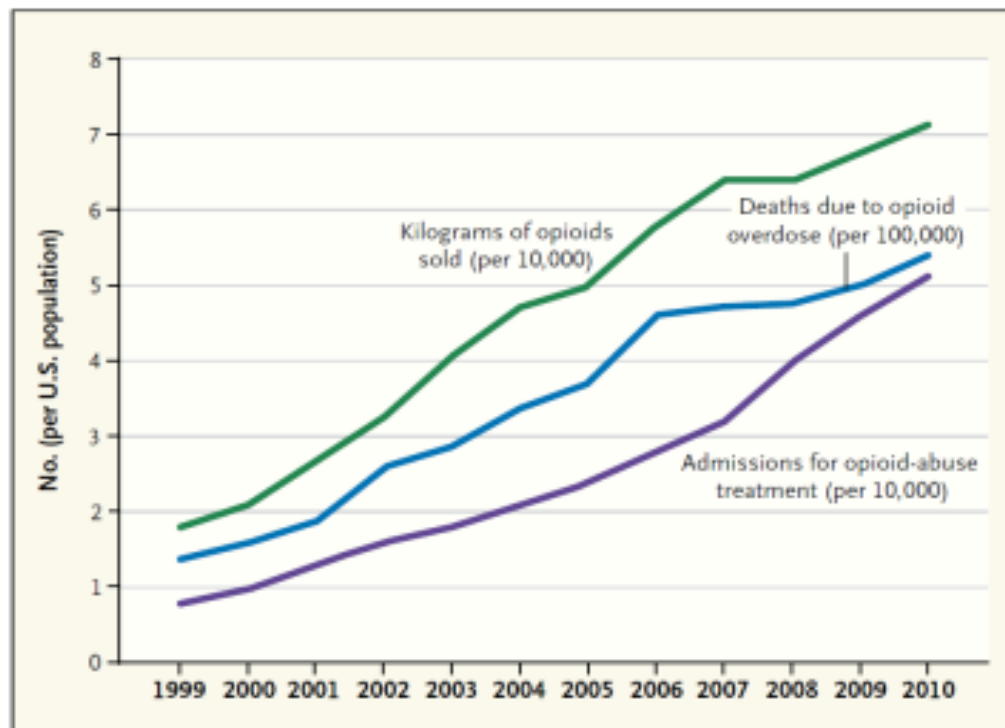
<sup>a</sup> Obtained from the US National Survey on Drug Use and Health, 2008 through 2011.<sup>5</sup>

<sup>b</sup> Estimate is statistically significantly different from that for highest-frequency users (200-365 days) ( $P < .05$ ).

<sup>c</sup> Includes written fake prescriptions and those opioids stolen from a physician's office, clinic, hospital, or pharmacy; purchases on the Internet; and obtained some other way.

SOURCE: Jones C, Paulozzi L, Mack K. Sources of prescription opioid pain relievers by frequency of past-year nonmedical use: United States, 2008-2011. *JAMA Int Med* 2014; 174(5):802-803.

# «Accessibilité» des opioïdes vendus ( USA) et .. ttt pour abus ou «overdoses (Volkow et coll., 2014)



Opioid Sales, Admissions for Opioid-Abuse Treatment, and Deaths Due to Opioid Overdose in the United States, 1999–2010.

Décès  
 en relation  
 avec traitement  
 antalgique  
 en France  
 (D.T.A.)  
 en collaboration  
 avec  
 toxicologues  
 analystes

| Substances         | 2013<br>n = 76 | 2014<br>n = 67 | 2015<br>n = 82  |
|--------------------|----------------|----------------|-----------------|
| tramadol           | 32 (42%)       | 32 (48%)       | <b>28</b> (34%) |
| morphine           | 23 (30%)       | 20 (30%)       | <b>26</b> (32%) |
| codéine            | 18 (24%)       | 6 (9%)         | <b>22</b> (27%) |
| oxycodone          | 5 (6,5%)       | 6 (9%)         | <b>8</b> (10%)  |
| fentanyl           | 3              | 2              | 4               |
| paracétamol        | 3              | 2              | 3               |
| dihydrocodéine     |                | 1              | 2               |
| prégabaline        |                | 2              | 1               |
| dextropropoxyphène |                | 1              |                 |
| <b>Total*</b>      | <b>84</b>      | <b>72</b>      | <b>94</b>       |



Quiz : testez votre vision !  
...et le «poids» des photos !


Quelles différences entre contenus de ces 3 tubes ?



## Cas clinique :

- Homme de 41 ans, salarié dans une petite ville, « non toxicomane »
- Soirée festive avec «proposition cocaïne» : il la sniffe !
- Coma - hypoventilation - myosis : Réanimation (longue) → guérison
- 2 labos successifs : absence d'opiacés (cocaïne:-) dans sang, urines
- Clinicien : « C'est sûrement un morphinomimétique »
- Demande d'avis

## Clinicien, toxicologue et communication (2) :

-  Demande d'analyse toxicologique à 3<sup>ième</sup> laboratoire
- Toxicologue analyste avait «commandé» diverses substances, problématiques aux USA, pour sa « bibliothèque de substances de référence »
- Résultat : **carfentanil**

# Synthèse (1959) du fentanyl (P.Janssen) puis des « fentanylloïdes », ..

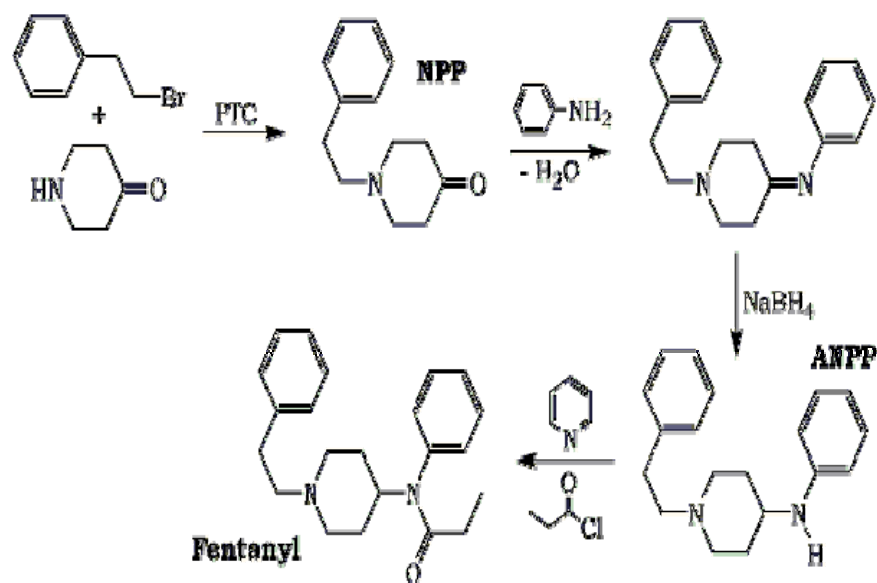
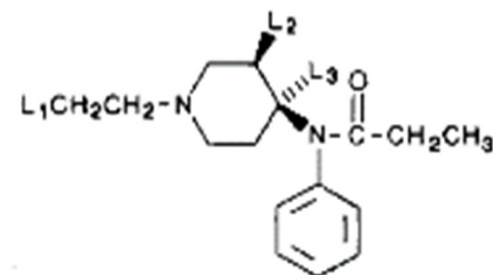
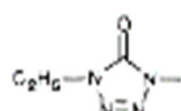


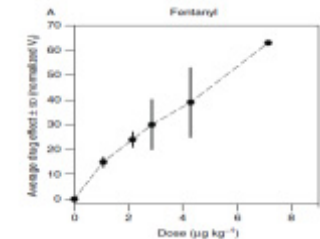
Table I. Structures of Fentanyl and Related Compounds



| compd                        | L <sub>1</sub>  | L <sub>2</sub>  | L <sub>3</sub>                   |
|------------------------------|---|-----------------|----------------------------------|
| fentanyl (10)                | Ph  | H               | H                                |
| carfentanil (11)             | Ph  | H               | COOCH <sub>3</sub>               |
| sufentanil (12)              | 2-thienyl   | H               | CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> |
| lofentanil (13) <sup>a</sup> | Ph  | CH <sub>3</sub> | COOCH <sub>3</sub>               |
| alfentanil (9r)              |  | H               | CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> |

<sup>a</sup> Cis-(-) enantiomer.

# Fentanyl et fentanylloïdes(sufentanil,..et carfentanil ):

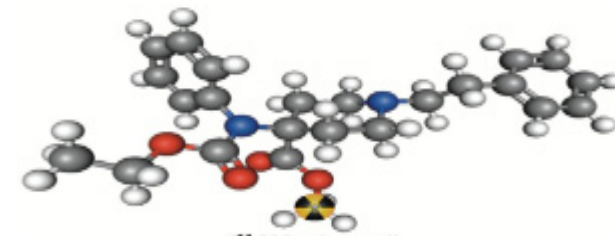


- Puissance d'effet : 100 à 10.000 x effet analgésique de morphine
- Agonistes complets (Dahan et coll., 2005)
- Effets «sélectifs\*» sur récepteurs opioïdes  $\mu$  (même si  $\kappa$ ,  $\delta$ ..et \*\*)
- Antagonisable par naloxone, naltrexone

\* Carfentanil : marqueur cérébral de R. $\mu$

\*\*Récepteurs 5HT .S. sérotoninergique avec IRS:

entre 0,1 et 0,5% (Khoury KM et coll,2015)



**[<sup>11</sup>C]Carfentanil**  
130±18 mCi isolated and formulated at EOS  
RCP = 97±2%; SA = 18,731±12,077 Ci/mmol (n = 3)  
An Updated Synthesis of [<sup>11</sup>C]Carfentanil for Positron Emission Tomography (PET) Imaging of the  $\mu$ -Opioid Receptor

Joseph E. Blecha,<sup>1</sup> Bradford D. Henderson,<sup>2</sup> Brian G. Hockley,<sup>2</sup>

## Fentanyl et fentanylloïdes (sufentanil, ..., et carfentanil): Analgésie (anesthésie) : 1<sup>ère</sup> «époque»

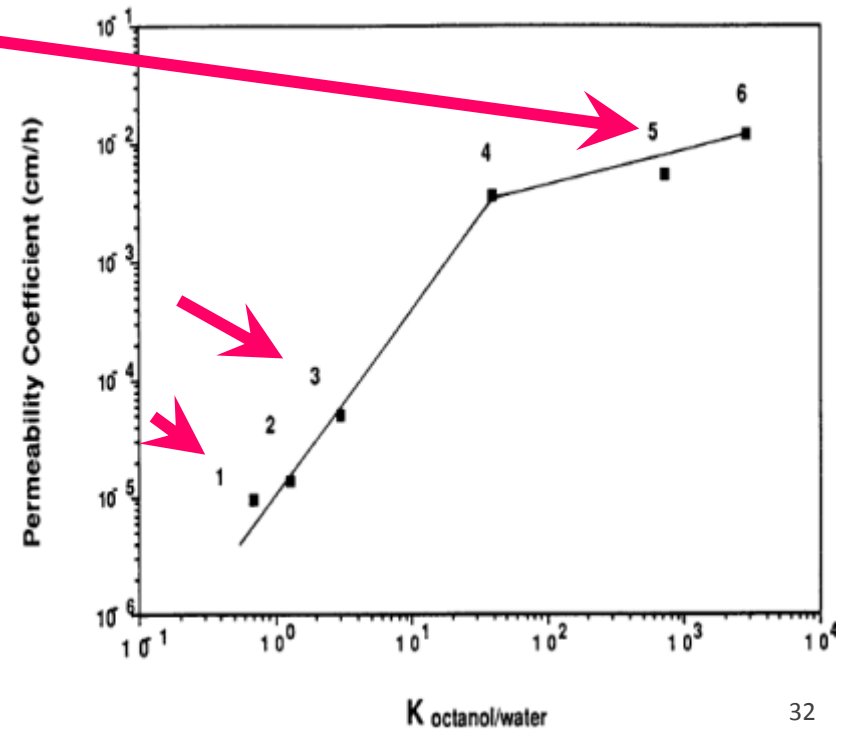
Puissance d'effet : Fentanyl = 100 x effet analgésique de morphine

- Analgésie au cours et décours anesthésie (I.V. ou péridurale)
- Utilisation en fonction de puissance d'effet et **pharmacocinétique**
- Quelques cas d'addiction chez les anesthésistes
- *Carfentanil (vétérinaire) : analgésie-incapacitation des gros animaux*

# Bénéfices (et risques) de la résorption +++ transcutanée des fentanylloïdes:

- Fentanyl (5)
- Codéine (3)
- Morphine (1)

Roy et Flynn, 1989





## Fentanyl : analgésie 2<sup>ième</sup>, 3<sup>ième</sup> époque

### 2<sup>ième</sup> :

- Dispositif transdermique : « douleur chronique sévère non correctement traitée par morphine » (biodisponibilité : 93%)

### 3<sup>ième</sup> :

- Cp, Spray, etc. : pour accès douloureux paroxystiques chez patients cancéreux (avec ttt de fond : morphine)

biodisponibilité nasale (89%), buccale (50%), orale (33%)

# Fentanyl: suivi addictovigilance en France (CEIP Nancy). Avant 2016, chez douloureux

- Souvent prescriptions inadaptées, non conformes à AMM (hors cancer)
- Pas de traitement de fond associé (quand F. pour accès paroxystiques)
- Titration trop rapide

50 % des prescriptions de fentanyl pour accès paroxystique : critiquables

- Cas de dépendance primaire : peu de cas notifiés
- (peu de cas signalés d'EI, de décès prématuré en Pharmacovigilance)

# USA : Avant 2010 : décès associés aux médicaments opioïdes mésusés, détournés (Dépendance primaire)

- Oxycodone (Oxycontin)
- Méthadone (traitement de la douleur)

# USA : augmentation décès opioïdes 2010-2015

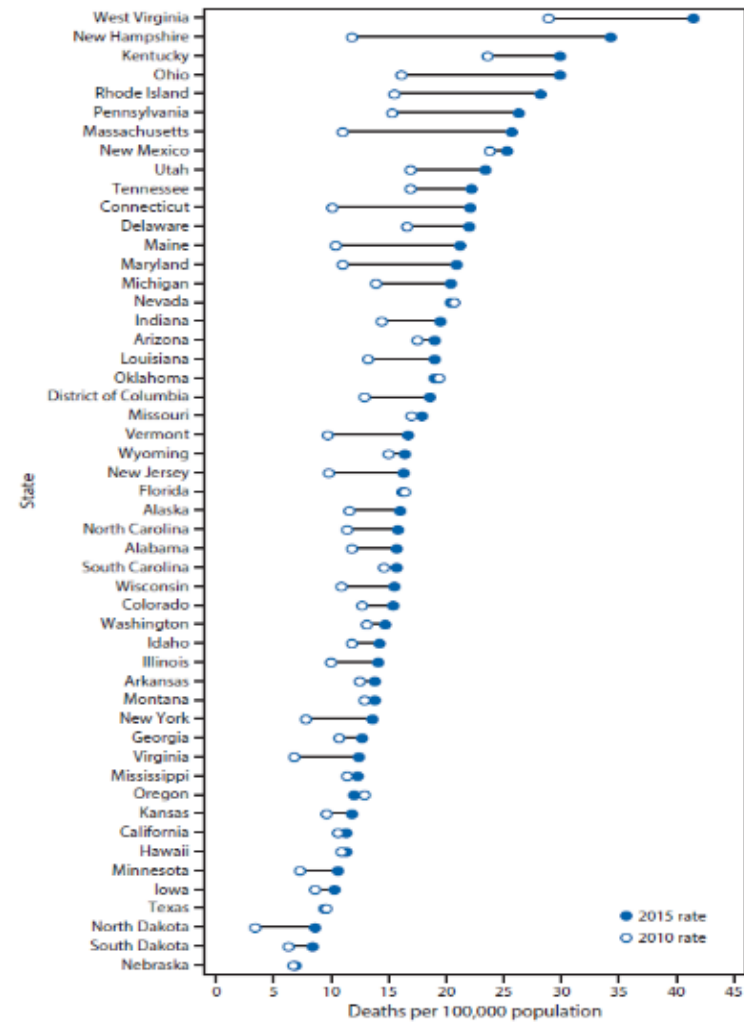
Entre 2014 et 2015 :

- Fentanyl augmente de 72,2%
- Héroïne augmente de 20,6%
- Méthadone diminue de 9,1%

## Increases in Drug and Opioid-Involved Overdose Deaths · United States, 2010–2015

Rose A. Rudd, MSPH<sup>1</sup> MMWR / December 30, 2016 / Vol. 65 / Nos. 50 & 51 1445

FIGURE. Age-adjusted rate\* of drug overdose deaths,† by state — 2010 and 2015<sup>§</sup>



# USA : Causes de l'augmentation des décès associés au fentanyl avant 2016

- Laboratoires clandestins de fentanyl (Mexique,...)
- Augmentation des prescriptions de fentanyl : +++++



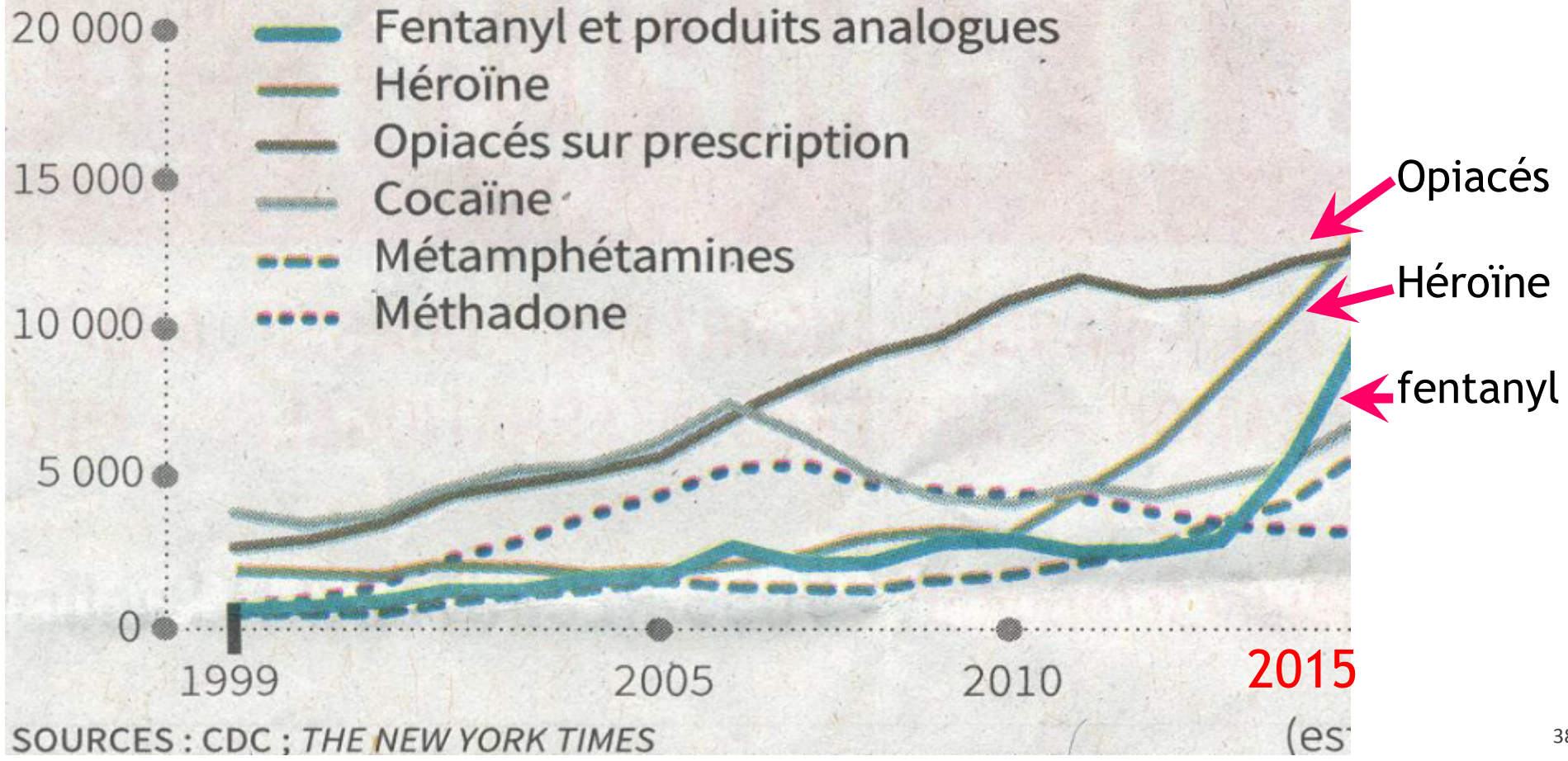
Subsys (fentanyl) prescrit hors AMM (hors cancer)

La crise des opiacés secoue les Etats-Unis

Le patron d'Insys est accusé d'avoir corrompu des médecins pour vendre du Subsys

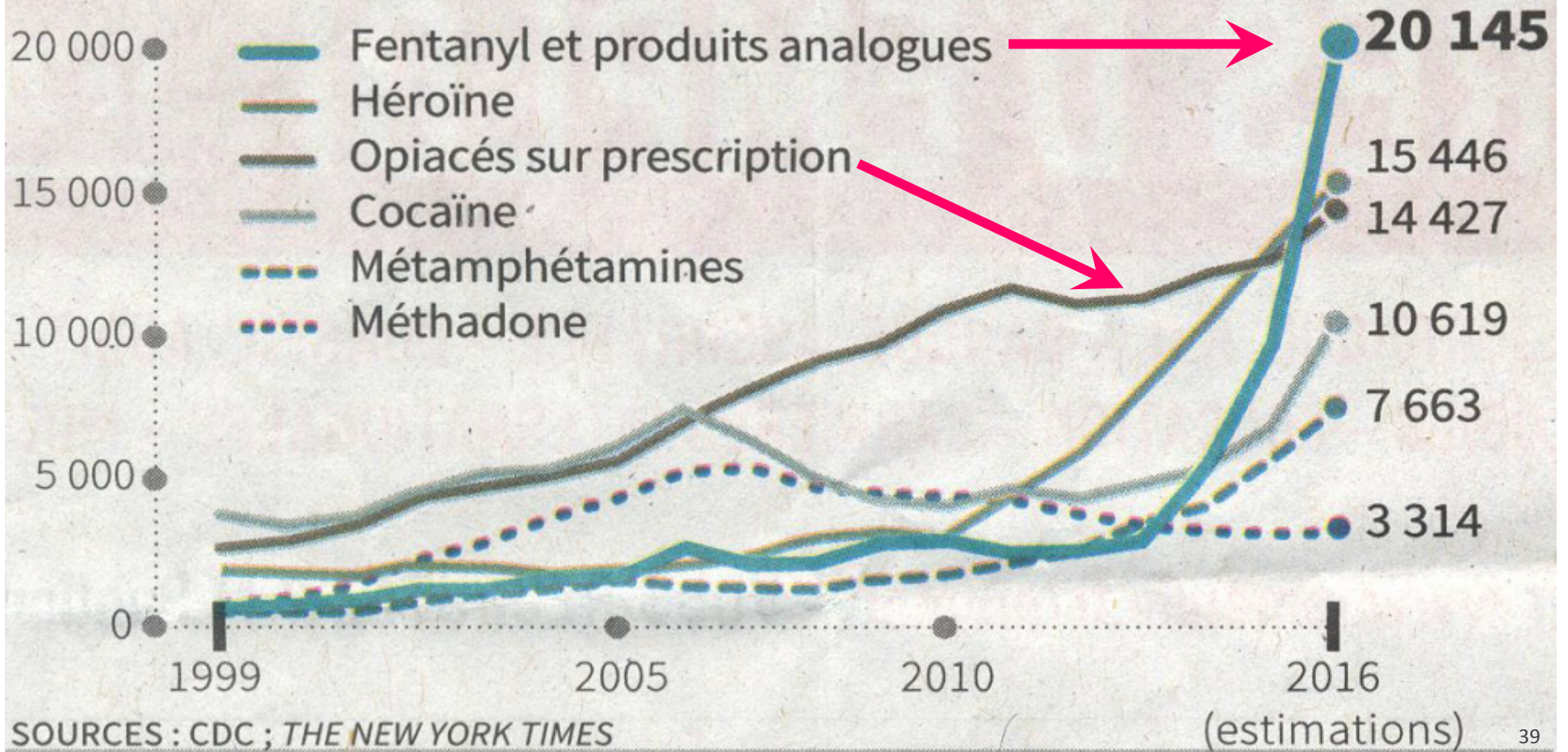
**Le Monde**  
MARDI 31 OCTOBRE 2017

# NOMBRE DE MORTS AUX ÉTATS-UNIS PAR OVERDOSE, PAR TYPE DE DROGUE





# NOMBRE DE MORTS AUX ÉTATS-UNIS PAR OVERDOSE, PAR TYPE DE DROGUE



# Dose létale héroïne fentanyl carfentanil chez l'homme



*Comparison of lethal doses.<sup>19</sup>*

DL carfentanil  $\approx$  1 mg



# Une synthèse « aisée » («Siegfried»)

<http://www.opioids.com/fentanyl/synthesis.html>.

- « kitchen lab »
- Chine, Mexique, mais possiblement proche (Europe),
- « La fin des plantes ? » Pas d'aléas de production (politique, eau,..)
- Peu d'aléas de transport (dark web, enveloppe : qq grammes)
- Prix de revient: 1 g héroïne = 65 \$ ; 1 g fentanylloïde = 3,5 \$
- 1 g fentanylloïde (carfentanil) >> 1.000 doses

USA : Causes de l'augmentation des décès  
associés aux fentanyl**oïdes** en 2016-2017

- Laboratoires clandestins de fentanyl**oïdes**  
(Chine, Inde, Mexique,...)

- Prescriptions de fentanyl

# Des épidémies U.S. actuelles de fentanylloïdes (production clandestine)

- 2016: provenance majoritaire : dark web (Chine ?)
- Carfentanil : 15 morts Alberta décembre 2016
- Carfentanil : participation à 300 overdoses dans 4 états USA sur période de 3 mois
- Centaines de décès liés aux fentanylloïdes

## Difficulté à partir de 2015, notamment aux USA :

- Ajout («lace\*») éventuel de fentanyl(-oïdes) à héroïne
- L'utilisateur croit à la seule héroïne dans poudre
- Labo tox. peut ne pas détecter pas fentanyl (-oïdes)
- Bandelettes urinaires «spéciales fentanyl» ne détectent pas fentanyl
- Attribution erronée possible du décès à la seule héroïne

\*Fentanyl: plus puissants agonistes que héroïne : ce n'est pas une « coupe »!!!

## France, avant 2016 :

- Peu de cas notifiés d'abus de fentanyl
- Peu de cas de décès associés au fentanyl (médicament)

Reflet de la réalité ?

Faible notification des cliniciens (notamment chez douloureux, y compris si dépendance primaire) ?

Absence de demande de recherche des fentanylloïdes par les cliniciens

Difficulté analytique des laboratoires ?

# Notifications spontanées et Décès (D.R.A.M.E.S)

- **Sept. 2016** Haute Savoie Décès après injection. : **Ocfentanil** et héroïne
- Décès en Corse 2016: **ocfentanil**
- **Janvier 2017** Ain . Homme 41 ans Sniff de « cocaïne » Surdosage opioïde. Réanimation. Guérison

Sang : **Carfentanil** et cocaïne; absence d'autres opioïdes

# Cas cliniques et Décès fentanylloïdes : sous-diagnostic probable



- 1 Méconnaissance persistante des fentanylloïdes par usagers
- 2 Fentanylloïdes proposés comme héroïne ou cocaïne
- 3 Diagnostic parfois difficile (cocaïne + fentanylloïde)
- 4 Risques pour manipulateurs poudre (masque, gant) chez douaniers, policiers, laborantins,..auxiliaires (chien renifleur!)
- 5 Nécessité de dose élevée naloxone
- 6 Difficultés analytiques de détection
- 7 Responsabilité héroïne «seule », faussement seule accusée du surdosage ou décès

## II. Kétamine : un antagoniste NMDA du glutamate

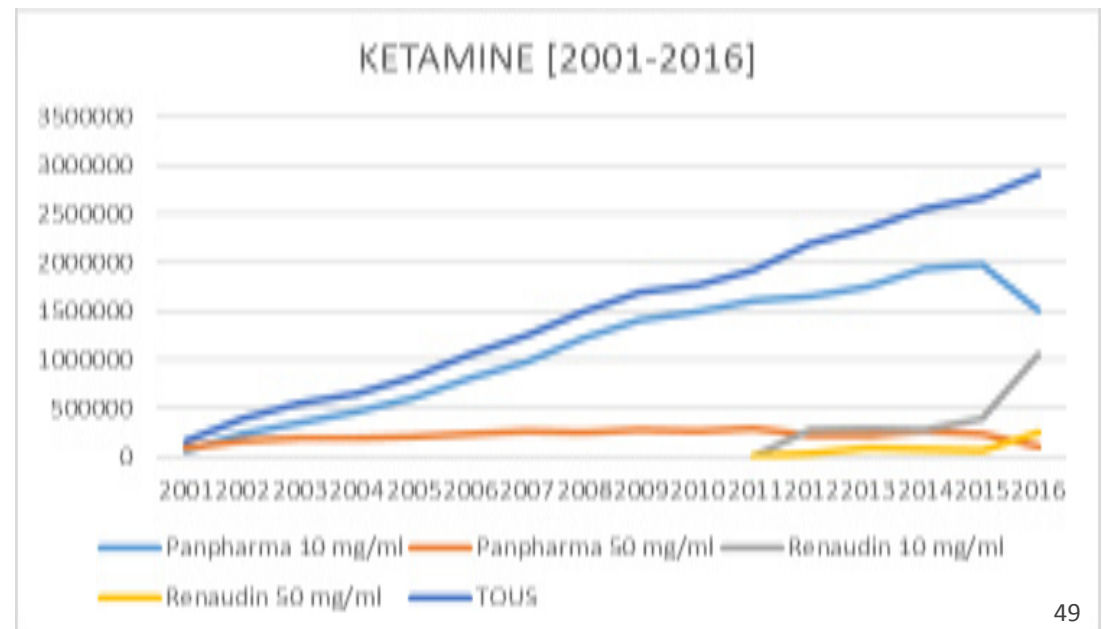
- Un analgésique non encore officiel (hors A.M.M)
- signalé possible dans « situations palliatives avancées »
  
- Essais thérapeutiques (douleur ; dépression)



# Kétamine : accessibilité ↗ en hors AMM

- De 2001 à 2016 : ↗ linéaire du nombre d'ampoules
- 2001 = 167.000 ; 2016 ≈ 3 Millions d'ampoules

**Facteur multiplicatif :17**



# Usage hors AMM de kétamine en France

- Banalisation de son utilisation
- Niveau de preuve d'efficacité thérapeutique faible
- Variabilité protocoles d'utilisation (posologie, durée, voie d'administration, modalité prise en charge)
- Mésusage
- Quel suivi ?
- Porte d'entrée éventuelle dans l'addiction

# Usage hors AMM de kétamine en France

## Protocoles :

| posologie de kétamine iv                       | durée de la "cure" | détails                               | HJ / HS :<br>hospitalisation de<br>jour/ de semaine |
|--|--------------------|---------------------------------------|---|
| 0,15 mg/kg/3heures                             | 1 jour             | 1 fois                                | HJ  |
| 0,5 mg/kg/4heures                              | 3 mois             | 1 fois par mois pendant 3 mois        | HJ  |
| 0,7 mg/kg/3heures                              | 1 jour             | 1 fois                                | HJ  |
| 0,5mg/kg/8heures                               | 5 semaines         | 1 fois par semaine pendant 5 semaines | HJ  |
| 1mg/kg 1jour semaine 1, 2mg/kg 1jour semaine 2 | 2 semaines         | 1fois par semaine pendant 2 semaines  | HJ  |
| 1mg/kg sur 24h                                 | 24 h               | 1 fois                                | HS  |
| 1mg/kg/jour J1, répété J2 et J3                | 3 jours            | 1 fois                                | HS  |
| 0,5 à 1mg/kg/j, J1àJ5                          | 5 jours            | 1 fois                                | HS  |
| 10mg J1, 20mg J2, 30mg J3                      | 3 jours            | 1 fois                                | HS  |
| 25mg J1, 50mg J2, 75 mg J3                     | 3 jours            | 1 fois                                | HS  |
| 30mg/j J1, 60mg J2,90 mg J3                    | 3 jours            | 1 fois                                | HS  |
| 50mg en J1,J3, J5                              | 5 jours            | 1 fois                                | HS  |
| 10mg+20mg+30mg J1, répété J2 et J3             | 3 jours            | 1 fois                                | HS  |

**Tableau 1** : Récapitulatif des différents protocoles d'administration de la kétamine en France.

## Complications vésico-urétérales

### de la kétamine en cas d'usage prolongé (Asie)

(effet pharmacologique expérimental)

- Cystite interstitielle dose dépendante  
Diminution de la capacité vésicale  
Sténose bilatérale des uretères  
Rétention urinaire chronique  
Hydronéphrose,

Gullyet al, Nephrologie2017

Jhanget al, Neurourology& urodynamics2017

Rasionet al, BMJ, 2015

Smith et al, Pain Physician2015

Skeldonet al Nature review, 2014

Cheung, J Med Toxicology2012

Wood et al, B J urology2011,

Nomiyayet al, Int J urology, 2011

Huang et al, Kidneyinternational, 2011

CYTOPLASTIE,  
CYSTECTOMIE  
AVEC DERIVATION  
DES URETERES



**Figure 1** Intravenous urogram showing bilateral ureteric stricturing and a contracted bladder.

# Complications biliaires de l'usage «prolongé» de kétamine (dose-dépendance)

## Cholangite sclérosante aiguë

complications :

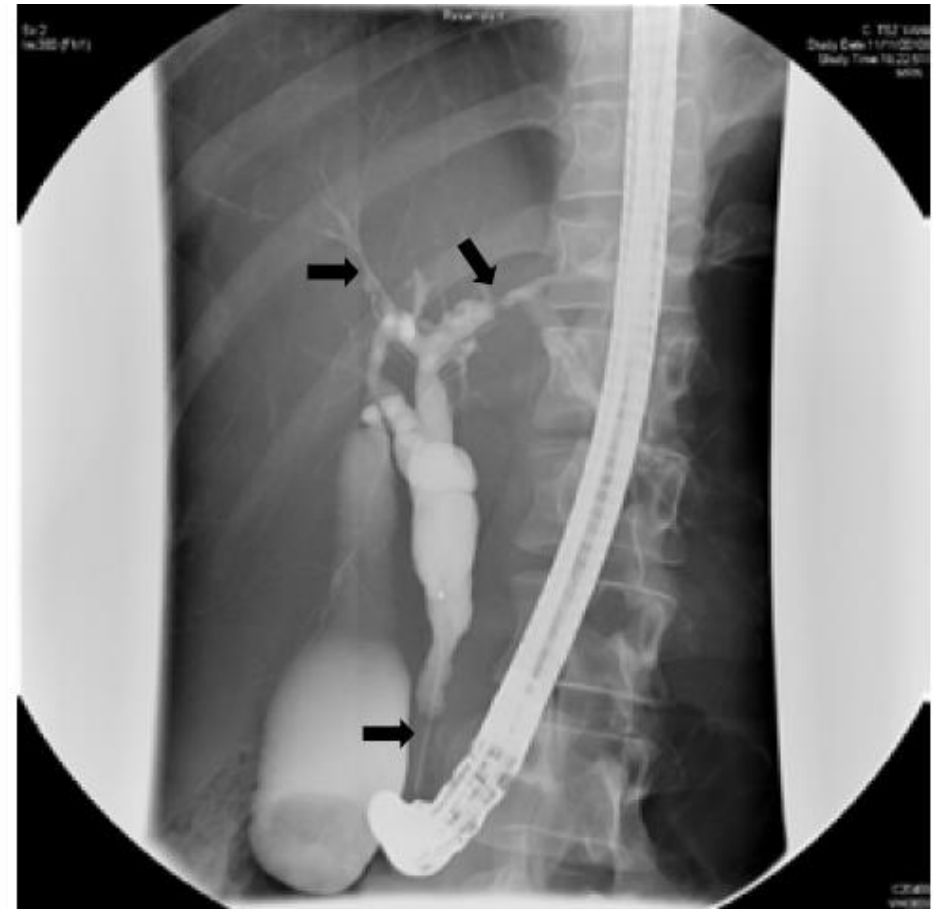
hépatite cholestatique,

cirrhose biliaire,

insuffisance hépatique

Bevan et al, Frontlinegastroenterology2017

Wong et al, Hong Kong 2009



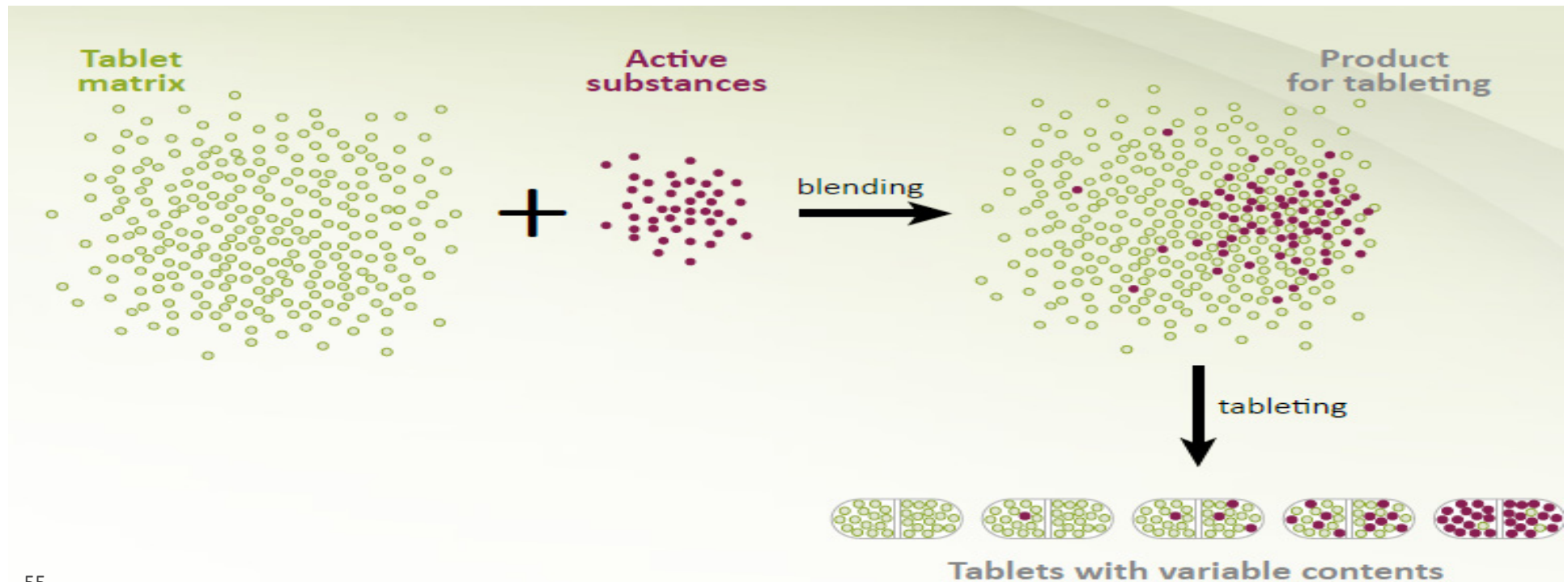
**FIG 1. A 5-cm stricture at the lower end of the common bile duct with irregularity over intrahepatic ducts on both sides (arrows)**

# «Objectifs d'un producteur» clandestin de substances «récréatives», addictogènes :



- «Production aisée», loin des aléas de la culture des plantes
- Coût faible de production
- Transport aisé (poids)
- Détection analytique «difficile»
- Absence de classement (ONU)
- Puissance d'effet («ultra puissante» !)
- (Ne pas tuer trop rapidement la «clientèle» ! )

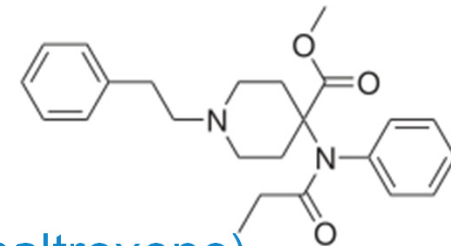
# Le risque principal : le mauvais «dosage» par mauvaise répartition dans «doses»





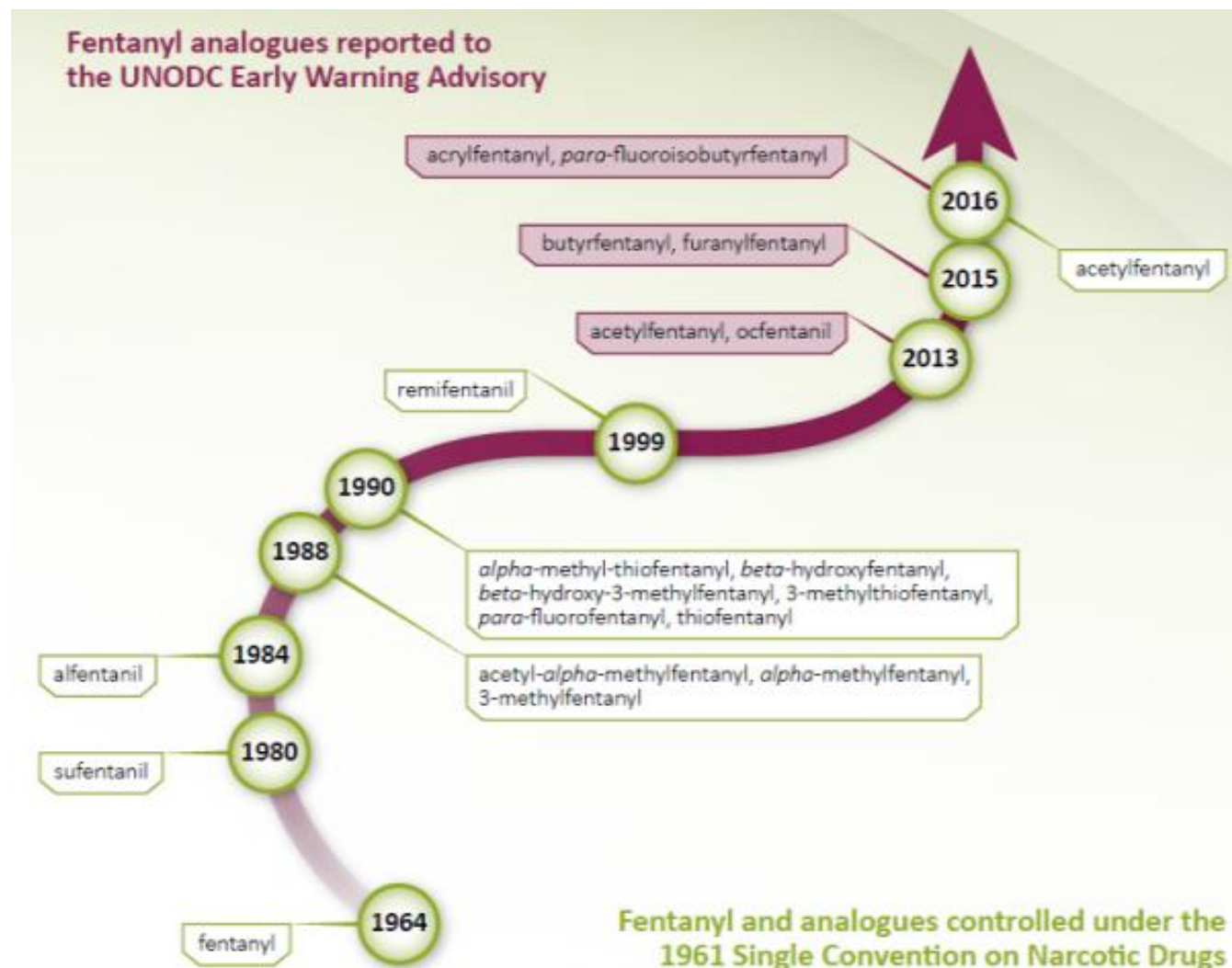
# Le carfentanil

- Opioïde « ultra-puissant »
- Etudes expérimentales (C11 carfentanil) ; médicament vétérinaire
- Dizaines de morts aux USA, Canada en 2016 (médias : « centaines »)
- Carfentanil = 10.000 fois effet morphine, très sélectif du récepteur opioïde  $\mu$
- 1  $\mu$ gramme de carfentanil actif chez l'homme !
- 2 mg Carfentanil pour «incapaciter» un rhinocéros (0,9 mg pour un jeune rhinocéros) (1mg C/ 100 mg naltrexone)



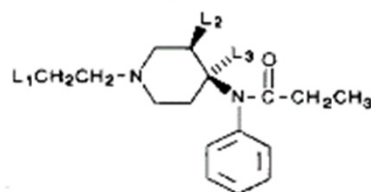


# Classement sur liste Stupéfiants ONU 1961

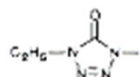


# Diffusion mondiale des fentanylloïdes

**Table I.** Structures of Fentanyl and Related Compounds



| compd                        | L <sub>1</sub> | L <sub>2</sub>  | L <sub>3</sub>                   |
|------------------------------|----------------|-----------------|----------------------------------|
| fentanyl (10)                | Ph             | H               | H                                |
| carfentanil (11)             | Ph             | H               | COOCH <sub>3</sub>               |
| sufentanil (12)              | 2-thienyl      | H               | CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> |
| lofentanil (13) <sup>a</sup> | Ph             | CH <sub>3</sub> | COOCH <sub>3</sub>               |
| alfentanil (9r)              |                | H               | CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> |



<sup>a</sup> Cis-(-) enantiomer.

|   |                              |
|---|------------------------------|
| 3-fluorofentanyl                        | Europe                       |
| 4-fluorobutyrfentanyl                   | Europe                       |
| 4-methoxybutyrfentanyl                  | Europe                       |
| acetylfentanyl                          | Asia, Europe, North America  |
| acrylfentanyl                           | Asia, Europe                 |
| <i>beta</i> -hydroxy-thiofentanyl       | North America                |
| butyrfentanyl                           | Asia, Europe, North America  |
| despropionylfentanyl                    | Latin America, North America |
| despropionyl-2-fluorofentanyl           | Europe                       |
| furanylfentanyl                         | Asia, Europe, North America  |
| isobutyrfentanyl                        | Africa, Europe               |
| (iso)butyr-F-fentanyl N-benzyl analogue | Europe                       |
| methoxyacetylfentanyl                   | Europe                       |
| ocfentanil                              | Europe                       |
| <i>para</i> -fluoroisobutyrfentanyl     | North America                |
| tetrahydrofuranylfentanyl               | Europe                       |
| valerylfentanyl                         | Asia, Europe, North America  |