

חוזר המשנה למנהל הכללי



משרד הבריאות

קנביס רפואי

חוברת מידע ומדריך רפואי



כתיבה ועריכה:

מגר' יובל לנדשפט¹, בעז אלבו¹ (M.Sc.), פרופ' רפאל משולם, פרופ' ארנון אפק

היחידה לקנביס רפואי (יק"ר), לשכת המשנה למנכ"ל, משרד הבריאות

עדכון טיוטה 2 – דצמבר 2017



IMC-GCP קנביס רפואי – חוברת מידע ומדריך רפואי (טיוטה)

עמוד 2 מתוך 134	עדכון 1: ינואר 2017 עדכון 2: דצמבר 2017	מספר הנוהל: 154	תאריך: יולי 2016
-----------------	--	-----------------	------------------

כ"ה כסלו, תשע"ח

13 דצמבר, 2017

הנדון: IMC-GCP קנביס רפואי – חוברת מידע ומדריך רפואי עדכון טיוטה 2 – דצמבר 2017

1. בללי

הננו להביא בזאת לידיעתכם חוברת המכילה מידע מקיף בנושא הקנביס לשימוש הרפואי. המידע בחוברת זו נועד לסייע בבחינת האפשרות לטיפול באמצעות קנביס רפואי ולהוות כלי עזר בתהליך התאמת הטיפול והמינון ובקביעת תכנית הטיפול והמעקב הנדרש. חוברת זו נכתבה בשיתוף מיטב המומחים ואנשי מקצוע רלוונטים והיא משמשת בסיס להתפתחות הטיפול בקנביס רפואי.

2. מטרה

קביעת אמות מידה קליניות לשימוש בקנביס רפואי למטרות רפואיות.

3. עקרונות

כלל העקרונות וההנחיות בחוברת זו, לטיפול בקנביס רפואי מבוססים על הכרה בחשיבות השמירה על תנאי איכות נאותים: "Good Practice" של משרדנו, כל זאת בהתייחס גם לגידול, לניצור, להפצה ולאבטחת תנאים מיטביים נאותים. הואילו להעביר תוכן חוברת זו לידיעת הנוגעים בדבר במוסדכם.

בכבוד רב,

פרופ' איתמר גרוטו

המשנה למנהל הכללי

Associate Director General

Ministry of Health

P.O.B 1176 Jerusalem 91010

mmancal@moh.health.gov.il

המשנה למנהל הכללי

משרד הבריאות

ת.ד. 1176 ירושלים 91010

mmancal@moh.health.gov.il



IMC-GCP קנביס רפואי – חוברת מידע ומדריך רפואי (טיוטה)

עמוד 3 מתוך 134	עדכון 1: ינואר 2017 עדכון 2: דצמבר 2017	מספר הנוהל: 154	תאריך: יולי 2016
-----------------	--	-----------------	------------------

קנביס רפואי חוברת מידע ומדריך רפואי

כתיבה ועריכה: מגר' יובל לנדשפט¹, בעז אלבר¹ (M.Sc.), פרופ' רפאל משולם, פרופ' ארנון אפק

יעוץ קלינית: פרופ' יורם שפירא, פרופ' איתמר גרוטו, ד"ר בעז לב, ד"ר מיכאל דור, ד"ר פאולה רושקה, פרופ' שמעונה יוסלסון-סופרסטיין, ד"ר מלכה לזר

יעוץ מדעית: פרופ' מאיר ביאלר, ד"ר איל שורצברג, ד"ר מינה ארינוס

היחידה לקנביס רפואי (יק"ר), לשכת המשנה למנכ"ל, משרד הבריאות.

IMCA@MOH.HEALTH.GOV.IL

טל: 08-6268000 פקס: 02-6706820

עדכון טיוטה 2 – דצמבר 2017

המשתמש מצהיר ומאשר, כי ידוע לו שזכויות היוצרים, זכויות הבעלות ו/או השימוש בחוברת ובתכניו רבות זכויות ההפצה וכל קניין רוחני אחר מכל מין וסוג במידע, שייכים לכותבי ועורכי החוברת, ולמשרד הבריאות – היק"ר, ולמשתמש לא תהיה כל זכות מכל סוג שהיא במידע מלבד הזכות לשימוש במידע לצרכיו האישיים בלבד של המשתמש.

אין להעתיק, לשכפל, להפיץ, לשווק, להשתמש או למסור לאחרים זכות בחוברת שימוש מסחרי או לא מסחרי אחר, בלא קבלת הסכמה מפורשת של משרד הבריאות – היק"ר, מראש ובכתב.

בחוברת מתפרסם מידע המוגש כשירות למשתמש בלבד, והוא ועשוי להתעדכן מעת לעת. משרד הבריאות – היק"ר אינו אחראי לכל שימוש שיעשה בו. המקורות, האיורים, התרשימים, הטבלאות, הסקירות המדעיות והנהלים המופיעים, נלקחו מפרסומים ומקורות גלויים, כן נעשתה פנייה למקורות ולא הובעה התנגדות לפרסומים בחוברת זו.

המשתמש מאשר, כי ידוע לו כי משרד הבריאות – היק"ר אינו אחראי בשום צורה ואופן לכל שימוש שהוא עושה, בין במישרין ובין בעקיפין, בחוברת ובמידע וכי הוא אחראי באופן בלעדי ומלא לכל שימוש שהוא עושה במידע.

זכות השימוש בחוברת הינה למשתמש בלבד. המשתמש אינו רשאי להרשות לצד ג' שימוש כלשהו במידע, בתמורה או ללא תמורה. המשתמש מתחייב להשתמש במידע בהתאם להוראות כל דין ועפ"י הנחיות והוראות משרד הבריאות – היק"ר.

המשתמש מתחייב לא לפרסם ברבים את המידע ו/או את חלקו, מבלי לגרוע מכלליות האמור יחול סעיף זה על פרסום ברבים של כל פלט של המידע, בין שהוא מודפס ובין שהוא ניתן כקובץ על גבי אמצעים מגנטיים או בכל צורה אחרת.

המשתמש מתחייב לא לשכפל, לא לצלם, לא להעתיק ולא להדפיס כל פלט מתוך המידע או כל חלק ממנו לצורך הפצה או פרסום מכל מין וסוג. כל העתקה, הפצה, משלוח, שידור, או פרסום, של מידע שבחוברת - אסור, אלא אם ניתנה לכך הסכמה מפורשת של משרד הבריאות – היק"ר, מראש ובכתב.

המשתמש מתחייב לא לאחסן את המידע באתרים אחרים ברשת האינטרנט. לא לבצע שינוי, מכל מין וסוג, במידע ולא לעשות שימוש מסחרי במידע.

Associate Director General

Ministry of Health

P.O.B 1176 Jerusalem 91010

mmancal@moh.health.gov.il

המשנה למנהל הכללי

משרד הבריאות

ת.ד. 1176 ירושלים 91010

mmancal@moh.health.gov.il



IMC-GCP קנביס רפואי – חוברת מידע ומדריך רפואי (טיוטה)

עמוד 4 מתוך 134	עדכון 1: ינואר 2017 עדכון 2: דצמבר 2017	מספר הנוהל: 154	תאריך: יולי 2016
-----------------	--	-----------------	------------------

רופאים נכבדים, עמיתיי למערכת הבריאות,

בשנים האחרונות הולך וגובר השימוש בקנביס לשימוש רפואי במדינות רבות בעולם ובכללן גם במדינת ישראל ובמקביל חלה בעולם כולו התקדמות משמעותית במחקר המדעי בתחום הקנביס המוביל לביסוס הקליני של צמח הקנביס כצמח המכיל תרכובות בעלי השפעה רפואית מטיבה לשלל סימפטומים.

הגם שהקנביס אינו רשום כתרופה או תכשיר, משרד הבריאות סבור שיש להתייחס למוצריו המשמשים למטרות רפואיות, ככל האפשר, כפי שמתייחסים לתרופה או תכשיר רשומים הכוללים חומר המוגדר כסם מסוכן והחייבים בפיקוח ובהסדרה לצורך הבטחת בריאות הציבור ושלומו. זאת גם בהתחשב באופיו המיוחד המבוסס על צמח ולא על חומרי גלם המיוצרים במעבדה או במפעל בצורה הדירה.

הגידול המתמיד בהיקף הבקשות לאישור השימוש בקנביס למטרות רפואיות למטרות מחקריות ביחד עם העדר סטנדרטים עולמיים, העלה יותר מתמיד את הצורך בקביעת סטנדרטים נאותים לאיכות ואת הצורך במתודה רפואית סדורה וברורה.

אני מתכבד לברך על היוזמה ולהציג בפניכם את "קנביס רפואי - חוברת מידע ומדריך רפואי", חוברת ראשונה מסוגה ומשמעותית בחשיבותה, היוצרת פרקטיקה רפואית נהירה ואחידה לטיפול באמצעות קנביס, עליו עמלנו בייעוץ ובשיתוף עם מיטב המומחים ואנשי המקצוע. חוברת זו תרחיב ותנגיש את בסיס הידע ותייעץ לרופאים להעניק את הטיפול המיטבי לציבור מטופליהם.

אני מבקש להודות לשר הבריאות הרב חז"ק יעקב ליצמן ולמנכ"ל המשרד מר משה בר סימן טוב, על תמיכתם להיגוי וקידום תחום הקנביס לשימוש רפואי והתווית קווי הפעולה, וכמובן לכל השותפים למלאכה: בראש ובראשונה לשותפי לכתיבת החוברת - מגר' יובל לנדשפט ובעז אלבו (M.Sc.) וכמובן לפרופ' רפאל משולם - מבכירי המומחים בעולם בתחום הקנביס, המדען אשר אפיין לראשונה את המנגנון האנדוקנבינואידי, ותרומתו המדעית הפעילה לכתיבת חוברת זו לא תסולא בפז. שלמי תודות על העבודה הקשה, התובענית והמסורה ביצירת, כתיבת ועריכת החוברת.

כן תודות רבות לכל מי שסייע בידם בייעוץ, עריכה מדעית וקלינית והוצאת החוברת אל הפועל, היועצים המדעיים, השותפים לעריכת הפרקים, עובדי ומנהלי היחידה לקנביס רפואי (היק"ר), הוועדות המייעצות לנושא הקנביס לשימוש רפואי ולכל עובדי משרד הבריאות שסייעו בעבודה הנפלאה והמסורה.

תודות מקרב לב על מאמצים הרבים ותרומתכם למטרה חשובה זו.

ברכת בריאות שלמה והמשך עשייה פורייה,

פרופ' ארנון אפק, פרופ' איתמר גרוטו

Associate Director General

Ministry of Health

P.O.B 1176 Jerusalem 91010

mmancal@moh.health.gov.il

המשנה למנהל הכללי

משרד הבריאות

ת.ד. 1176 ירושלים 91010

mmancal@moh.health.gov.il



עמוד 5 מתוך 134	עדכון 1: ינואר 2017 עדכון 2: דצמבר 2017	מספר הנוהל: 154	תאריך: יולי 2016
-----------------	--	-----------------	------------------

תוכן העניינים

עמ' 6	1 פתח דבר
עמ' 11	2 קנביס רפואי – הדרך ל"מדיקליזציה"
עמ' 17	3 צמח הקנביס
עמ' 20	4 המערכת האנדוקנבינואידית
עמ' 23	5 קנבינואידים
עמ' 29	6 מנגנון הפעולה של הפיטו-קנבינואידים ברמת התא
עמ' 33	7 פרמקוקינטיקה – דרכי מתן של קנביס רפואי וספיגה, פיזור, מטבוליזם ופינוי מהגוף של THC
עמ' 44	8 תופעות לוואי ואינטראקציות עיקריות
עמ' 48	9 התוויות רפואיות מאושרות לטיפול בקנביס רפואי
עמ' 52	10 מוצרי קנביס רפואי
עמ' 61	11 התאמת סוג הטיפול המתאים לטיפול
עמ' 68	12 התאמת כמות הקנביס החודשית לטיפול
עמ' 75	13 המלצה להתאמת המינון וזמני הצריכה במהלך יממה באמצעות מודל טיטרציה
עמ' 79	14 קווים מנחים והמלצות לשימוש אפקטיבי בקנביס רפואי
עמ' 83	15 שימוש מזיק (Abuse) ופיתוח תלות/התמכרות (Dependence) לקנביס
עמ' 91	16 אזהרות והנחיות כלליות בטיפול בקנביס רפואי
עמ' 95	17 נספחים
עמ' 123	18 מקורות והמלצות לקריאה נוספת



עמוד 6 מתוך 134	עדכון 1: ינואר 2017 עדכון 2: דצמבר 2017	מספר הנוהל: 154	תאריך: יולי 2016
-----------------	--	-----------------	------------------

1. פתח דבר

בשנים האחרונות הולך וגובר השימוש הרפואי בקנביס במדינות רבות בעולם ובכללן גם במדינת ישראל. במקביל חלה התקדמות משמעותית במחקר המדעי בתחום הקנביס המוביל לביסוס הקליני של צמח הקנביס כצמח אשר המכיל תרכובות בעלי השפעה רפואית מטיבה לשלל סימפטומים.

קנביס הינו "סם מסוכן" כהגדרתו בחוק, אך יחד עם זאת המערכת הרפואית מכירה בכך שקיימים שימושים רפואיים לקנביס, העשויים להקל על חולים במחלות מסוימות. השימוש בקנביס למטרות רפואיות הוא תחום מתפתח ודינמי ודרכי ההסדרה של השימוש הרפואי בו נמצאים בהליכי ייצוב וגיבוש במדינות רבות בעולם. הגם שהקנביס אינו רשום כתרופה או תכשיר, משרד הבריאות סבור שיש להתייחס למוצריו המשמשים למטרות רפואיות, ככל האפשר, כפי שמתייחסים לתרופה או תכשיר רשומים הכוללים חומר המוגדר כסם מסוכן והחייבים בפיקוח ובהסדרה לצורך הבטחת בריאות הציבור ושלומו. זאת גם בהתחשב באופיו המיוחד המבוסס על צמח ולא על חומרי גלם המיוצרים במעבדה או במפעל בצורה הדירה.

בכל הסדר הנוגע לשימוש בקנביס למטרות רפואיות, מדינת ישראל מחויבת בקיום הוראות האמנה הבינ"ל: "האמנה היחידה לסמים נרקוטיים" משנת 1961 וכן בקיום קפדני של הוראות הפקודה והתקנות: "פקודת הסמים המסוכנים" [נוסח חדש] התשל"ג 1973. משרד הבריאות משמש "סוכנות ממשלתית" בהתאם להוראות האמנה בכל הנוגע לפיקוח והסדרת הטיפול בקנביס למטרות רפואיות ולמטרות מחקר ולשם כך הוקמה במשרד הבריאות היחידה לקנביס רפואי (יק"ר).

מדינת ישראל היא מהמדינות המובילות בעולם בהיקף השימוש בקנביס למטרות רפואיות, ובעת הזו התגבש מתווה הסדרה לתחום הקנביס לשימוש רפואי, אשר מביח מחד נגישות ואספקה של קנביס באיכות טובה ומאידך פיקוח על מוצר המוגדר כ"סם מסוכן". מתווה ההסדרה ובמסגרתו גם חוברת זו, בא במטרה להציב סטנדרטים נאותים בתחום הקנביס לשימוש רפואי ולמחקר - "מדיקליזציה", זאת בניגוד ללגליזציה או דיקרימינליזציה, שהינן החלטות ערכיות לגאליות ולא רפואיות ביסודן.

ה"מדיקליזציה" מבוססת על העקרונות:

1. **פרקטיקה רפואית והתוויות למתן הקנביס** – קביעה ופיקוח ע"י הגורמים הרפואיים המקצועיים בכל תחום ותחום והכשרת רופאים - ע"י מתודה לפרקטיקה הרפואית.



IMC-GCP קנביס רפואי – חוברת מידע ומדריך רפואי (טיוטה)

עמוד 7 מתוך 134	עדכון 1: ינואר 2017 עדכון 2: דצמבר 2017	מספר הנוהל: 154	תאריך: יולי 2016
-----------------	--	-----------------	------------------

2. סטנדרטיזציה למוצרי קנביס – כמוצרים גנריים בעלי ריכוזים קבועים ומפוקחים ככל הניתן, שיאפשרו

התוויה – רפואית, ורכש - בבתי המרקחת וזאת באמצעות:

- חוות לגידול קנביס ברמת IMC-GAP - לגידול זנים בטווחים שריכוזם מוכתב, ידוע ומפוקח .
- מפעלים שייצרו מוצרי קנביס גנריים ואחידים ברמת IMC-GMP - בצורת תפרחות ושמן בלבד ברמת "קנביס רפואי – Medical Grade".
- הפצה לבתי המרקחת ברמת IMC-GDP.
- מוצרי קנביס סטנדרטים ברמת "קנביס רפואי – Medical Grade" זמינים בבתי המרקחת - בית מרקחת במערך ההנפקה אשר יעברו הכשרה מתאימה בתחום האחזקה, הרישום, הניפוק והדרכה רוקחית וקלינית למוצרי הקנביס.

"מדיקליזציה" הינה יעד חשוב וקריטי על מנת לאפשר שימוש רפואי נאות בקנביס ועל מנת לאפשר זמינות של מוצרי קנביס ולידיים ואיכותיים באופן הדומה ככל הניתן לזה הקיים בתרופות. על מנת לקיים זאת יתנהלו כל חוליות העיסוק והעוסקים ב- "שרשרת האספקה" של מוצרי קנביס רפואי, על פי אמות מידה ותנאי איכות אדוקים ביותר בהתאם לנוהלי IMC-Good Practices של משרד הבריאות- היק"ר, החל משלב חומר ריבוי צמחי ועד ל"מוצר קנביס" מוגמר המנופק בבית מרקחת. הנ"ל יאפשר למטופלים מקור אספקה ראוי של קנביס למטרות רפואיות המיוצר בתנאי האיכות הגבוהים ביותר ובכך יוודא שמירה על בריאותו, שלומו וביטחונו של הציבור ומניעת זליגתו של הסם.

מוצרי הקנביס אותם ירשום הרופא המטפל יהיו ברמת איכות גבוהה בדומה לנדרש מתרופות ויהיו ברמת "קנביס רפואי – Medical Grade". כל חוליה מחוליות שרשרת האספקה של מוצרי הקנביס תהיה חייבת לעמוד ברמת איכות גבוהה ביותר, בהתאם לנהלים לתנאי איכות נאותים של היק"ר : IMC-GAP, IMC-GMP, IMC-GDP, IMC-GSP, העוסקים בהתאמה - בגידול, ייצור, הפצה ואבטחה בתנאים נאותים, אשר מגדירים את קווי הפעילות ואמות המידה להם נדרשים חוליות השרשרת.

עולם ה"מדיקליזציה" של קנביס רפואי כולל שלושה תחומים עיקריים, אשר נשענים זה על זה בכדי ליצור מערכת מדיקל-רגולטורית יציבה המאופיינת באיכות והדירות, בהענקת טיפול רפואי נאות ובשמירה על מקצועיות רפואית גבוהה:

א. התחום הקליני

1. המתודה לפרקטיקה רפואית לטיפול באמצעות מוצרי קנביס רפואי.

בהתאם ל- "קנביס רפואי - חוברת מידע ומדריך רפואי".



IMC-GCP קנביס רפואי – חוברת מידע ומדריך רפואי (טיוטה)

עמוד 8 מתוך 134	עדכון 1: ינואר 2017 עדכון 2: דצמבר 2017	מספר הנוהל: 154	תאריך: יולי 2016
-----------------	--	-----------------	------------------

חוברת המידע ("הספר הירוק") באה במטרה לרכז ולהנגיש את הידע הקיים, להתוות ציר אחיד של מתודה רפואית שתהווה כלי לרופאים להמלצה, לבניית תכנית טיפול, לקביעת מינון, סוג וכמות של מוצר/י קנביס.

2. ההתוויות הרפואיות המאושרות להענקת טיפול רפואי באמצעות מוצרי קנביס.

התוויות רפואיות הנקבעות ע"י הגורמים המקצועיים ומתעדכנות מעת לעת, אשר בוחנים את האינדיקציות הרפואיות הנדרשות להתרת השימוש בקנביס, את אוכלוסיית היעד לקבלת רישיונות שימוש והמקרים המתאימים מבחינה רפואית למתן רישיונות כאמור.

3. הכשרת רופאים לטיפול באמצעות מוצרי קנביס בהתאם למתודה הרפואית המומלצת.

המובא ב- "קורס הכשרת רופאים למתן טיפול באמצעות קנביס רפואי - MEDICAL GRADE".

סמינר המורכב מהרצאות בו יוענק לרופא הידע הבסיסי המדעי הקיים ותוצג המתודה לפרקטיקה רפואית להענקת טיפול רפואי באמצעות מוצרי קנביס על בסיס חוברת המידע. לאחר שיוכשרו יוכלו הרופאים לרשום מוצרי קנביס למטופליהם בכפוף לנוהלי רישום תרופות מ"סמים מסוכנים".

4. הנגשה למטופלים :

- קידום המעבר ממשטר רישיונות למרשמים.
- עבודה בממשק מרוחק ע"ג בסיס נתונים ממוחשב מרכזי ע"י הרופאים שיוכשרו לצורך הנגשת השירות, ייעול הטיפול בפניות להנפקת מרשמים, הנפקת דוחות וסטטיסטיקה.
- הדרכה – הדרכה רוקחית וקלינית לשימוש בקנביס למטרות רפואיות – טיוב התשתית מקצועית עיונית והמעשית שתאפשר לרופא המטפל - לקבל החלטה רפואית מושכלת, להמליץ על השימוש במוצרי הקנביס ולבצע מעקב רפואי נדרש בעת הטיפול, ולמטופל - לקבל הדרכה מקצועית על מנת להשתמש במוצרים השונים בצורה נכונה ומיטבית.

ב. תחום הייצור ושרשרת האספקה

1. מוצרי הקנביס הרפואי ותנאי הסטנדרטיזציה שלהם כמוצרים גנריים ולידיים. בהתאם ל- "טבלת מוצרי קנביס רפואי" המאושרים ע"י היק"ר. מוצרים גנריים העומדים באמות מידה מקצועיות אשר גיבש משרד הבריאות, בתצורות וריכוז חומרים פעילים מוגדרים.
2. שרשרת האספקה של מוצרי קנביס רפואי וחוליות העיסוק העיקריות בה. בהתאם להחלטת הממשלה 1587 – "שימוש בקנביס למטרות רפואיות ומחקר".



IMC-GCP קנביס רפואי – חוברת מידע ומדריך רפואי (טיוטה)

תאריך: יולי 2016	מספר הנוהל: 154	עדכון 1: ינואר 2017 עדכון 2: דצמבר 2017	עמוד 9 מתוך 134
------------------	-----------------	--	-----------------

"שרשרת ערך" מקבילה לזו של משק התרופות (תרופות): ייצור חומרי גלם - מפעל תרופות - בית מסחר לתרופות - בית מרקחת // קנביס רפואי: גידול תפרחות - מפעל מוצרי קנביס - בית מסחר למוצרי קנביס - בית מרקחת),

הגדרת תנאי הסף והדרישות מיזם המבקש לעסוק בתחום הקנביס והגדרת תחומי הפעילות של העוסקים וחוליות העיסוק העיקריות בשרשרת האספקה:

- חוות ריבוי וחוות גידול – גידול קווים צמחיים מוגדרים ובעלי גנטיקה אחידה.
- מפעלים לייצור ואריזה של מוצרי קנביס – עיבוד התוצרת החקלאית, ייצור ואריזה של מוצרי קנביס רפואי.
- בתי מסחר למוצרי קנביס – הפצה ואחסון של מוצרי קנביס רפואי.
- בתי מרקחת – ניפוק בדומה לכל תכשיר (תרופה) המוגדר כ"סם מסוכן".

3. הבטחת האיכות של חוליות שרשרת האספקה.

בהתאם ל- "נהלים לתנאי איכות נאותים", המגדירים את קווי הפעילות העיקריים של חוליות השרשרת ואת אמות המידה להן הם נדרשים:

- **IMC-GAP**: גידול בתנאים נאותים של קנביס לשימוש רפואי – הנחיות, דרישות איכות ואמות מידה נדרשות.
- **IMC-GMP**: ייצור בתנאים נאותים של מוצרי קנביס רפואי.
- **IMC-GDP**: הפצה בתנאים נאותים של מוצרי קנביס רפואי.
- **IMC-GSP**: אבטחה בתנאים נאותים של שרשרת האספקה לקנביס רפואי – הנחיות, דרישות איכות ואמות מידה נדרשות.

ג. תחום המחקר והפיתוח - לקידום המחקר המדעי של תחום הקנביס.

1. קידום יצירת מכנה משותף פרמקולוגי- רגולטורי בסיסי לצד פרקטיקה רפואית נהירה ומוגדרת, בהתוויית הדרך לתחום רפואי מוסדר הכולל מוצרים בעלי תועלת רפואית מבוססת מחקר – Evidence based Medicine.
2. עידוד מחקרים והצעות מחקר, למחקרים מולטי-דיסציפלינאריים, לקידום החדשנות של מחקר חקלאי מוכוון מטרה יישומית ולקידום המחקרי העדכני של צמח הקנביס (מרכיביו הפעילים, השפעותיו הפיזיולוגיות, הפרמקולוגיות והביוכימיות), יתרונות השימוש בו לצד הסיכון הכרוך בכך.



IMC-GCP קנביס רפואי – חוברת מידע ומדריך רפואי (טיוטה)

עמוד 10 מתוך 134	עדכון 1: ינואר 2017 עדכון 2: דצמבר 2017	מספר הנוהל: 154	תאריך: יולי 2016
------------------	--	-----------------	------------------

3. בקשות מחקר יבחנו בהתאם ל- "נוהל מחקרים בקנביס", על ידי וועדת המו"פ לנושא הקנביס, המורכבת ממיטב המומחים מתחומי המדע ממוסדות הקליניקה והאקדמיה וממשרדי הבריאות והחקלאות. הוועדה מסועפת לתתי צוותים:

- לתחום המחקר הקליני – מחקרים קליניים, פרה קליניים, פרמקולוגיים, כימיים, ביוכימיים, פיזיולוגיים ומולקולריים של האדם וכיו"ב בהשפעת מתן בקנביס ממקור צמחי.
- לתחום המחקר הטכנולוגי והאמ"ר – מחקרי פיתוח מכשירים מבוססי קנביס לשימוש תעשייתי ולצריכה רפואית, יצירת אלטרנטיבות לעישון וכיו"ב.
- לתחום המחקר החקלאי – מחקרים לטיפול אגרונומי, פיתוח אגרוטכני, ביוכימיים, פיזיולוגיים ומולקולריים של צמח הקנביס וכיו"ב.

4. עדכון מעת לעת של המתודה לפרקטיקה הרפואית ואוסף המסמכים הרשמיים בהתאם למחקרים עדכניים ולספרות המדעית העדכנית.

לסיכום, משרד הבריאות פועל להנגשת הטיפול בקנביס רפואי תוך הבטחת הבטיחות והאיכות. תהליך ה"מדיקליזציה" המפורט במתווה ההסדרה, נועד להבטיח התוויה נכונה ורפואית וכן כי איכות שרשרת האספקה של קנביס רפואי, הכוללת גידול, ייצור, הפצה וניפוק של מוצרי הקנביס הרפואי, תהיה ברמת האיכות הגבוהה ביותר. השילוב של "הספר הירוק" לצד נהלי האיכות IMC-GAP, IMC-GMP, IMC-GDP, IMC-GSP לשרשרת האספקה של מוצרי הקנביס הרפואי, מהווים את הפרמקופיאה הישראלית לקנביס רפואי, בהתאם לכך, שילוב של פרקטיקה רפואית נהירה ומוגדרת לצד מוצרי קנביס העומדים בסטנדרט איכות, מהווה את אבן היסוד הראשונה בדרך לתחום רפואי מוסדר ומבוסס מחקר – Evidence based Medicine. מדובר בפרסום ראשון מסוגו בעולם, המאגד את הידע הקיים והוצא כטיוטה על מנת שתשמש ככלי לרופאים. ככל שייאסף ויתווסף ידע מבוסס עובדות מחקריות בצד חוות דעת רפואיות, ניתן יהיה לעדכן. אני תקווה שספר זה ישמש את העוסקים בתחום ויתרום לבריאות המטופלים שהינם בראש מעיננו.

בברכה,

מגר' יובל לנדשפט
מנהל היחידה לקנביס רפואי (יק"ר),
משרד הבריאות



IMC-GCP קנביס רפואי – חוברת מידע ומדריך רפואי (טיוטה)

עמוד 11 מתוך 134	עדכון 1: ינואר 2017 עדכון 2: דצמבר 2017	מספר הנוהל: 154	תאריך: יולי 2016
------------------	--	-----------------	------------------

2. קנביס רפואי – הדרך ל"מדיקליזציה"

עוד לפני 5,000 שנה, עדויות שנמצאו בקברי מלכים בהודו, מצריים ואשור העתיקה מצביעות כי נעשה שימוש בקנביס למטרות רפואיות. עדויות של טקסים הודים דתיים מלפני 2,700 שנה מצביעים ככל הנראה על שימוש בתערובת של יין וקנביס לצורך הרדמה ניתוחית ואילו בסין נמצאו עדויות מלפני 2000 שנה לשימוש בקנביס לטיפול במכאובים.

צמח הקנביס הגיע לאירופה ככל הנראה במאה ה-13 לספירה, אך רק במאה ה-17 החל בו שימוש לצרכי חקלאות, הלבשה, טווית מפרשי ספינות, הפקת שמנים ומוצרי מזון ואף שימוש כחומר משכר וסם מרפא על ידי עישון.

לאחר התפשטות צמח הקנביס ברחבי העולם במאה ה-18, רופאים בארצות הברית החלו להמליץ על קנביס רפואי לטיפול בבריחת שתן, מחלות מין ודלקות עור ואילו באנגליה החלו לטפל עם קנביס בדלקות פרקים ולהקל על תסמיני בחילה ואי נוחות של טטנוס, כלבת וכולרה.

ב-1914 החלו לחוקק בארצות הברית חוקים המגבילים את שימושי צמח הקנביס וב-1937 הוכרז הקנביס ע"י הרשויות האמריקאיות כחומר לא חוקי. הכרזה זאת הובילה את שאר העולם לקבל את העמדה האמריקאית, ובשנות ה-50 למאה הקודמת הוצא הקנביס מחוץ לחוק בכל המדינות המערביות ונפסק לחלוטין השימוש הרפואי במוצרי הקנביס.

בשנת 1961 נחתמה "האמנה היחידה לסמים נרקוטיים (Single Convention on Narcotic Drugs) 1961" שתוקנה בשנת 1972 (להלן "האמנה") ובה כללים באשר לפיקוח על השימוש בסמים מסוכנים. האמנה היחידה לסמים נרקוטיים קובעת משטר פיקוח ובקרה ייחודי לסם זה, ובכלל זה קיומה של סוכנות ממשלתית האחראית להסדרת הנושא. בעשור האחרון הדרישה לשימוש בקנביס למטרות רפואיות צבר פופולאריות במדינות מסוימות בעולם ובעקבות כך הוצעו פתרונות שונים על מנת לאפשר את נגישות הטיפול באמצעותו. בעת הזו, ברוב המדינות קנביס אינו חוקי, אך נראה כי השימוש בו למטרות רפואיות צובר חוות דעת אוהדות הן מהציבור והן מן הממסד הרפואי ובמדינות רבות בעולם הולכים ומתפרסמים יותר מחקרים אשר מצד אחד מאששים את השפעותיו החיוביות של הקנביס ומצד שני מצביעים על סיכונים ונזקיו.

בישראל, בשנת 1973 התפרסמה "פקודת הסמים המסוכנים [נוסח חדש] התשל"ג-1973" (להלן "הפקודה") ובשנת 1979 נקבעו התקנות שעל פי הפקודה "תקנות הסמים המסוכנים – התש"ם – 1979". על פי הוראות פקודת הסמים המסוכנים, קנביס הוא חומר המוגדר כ"סם מסוכן" שחל לגביו איסור שימוש אלא אם ניתן לכך רישיון כדין. הסמכות על פי הפקודה לעניין "סם מסוכן" היא של המנהל הכללי של משרד הבריאות או מי שהוסמך על ידו לעניין הנדון (להלן



IMC-GCP קנביס רפואי – חוברת מידע ומדריך רפואי (טיוטה)

עמוד 12 מתוך 134	עדכון 1: ינואר 2017 עדכון 2: דצמבר 2017	מספר הנוהל: 154	תאריך: יולי 2016
------------------	--	-----------------	------------------

"מנהל"). בסמכות ה"מנהל" להתיר שימוש בקנביס בהתאם להוראות הפקודה, התקנות שעל פיה, הנהלים וההנחיות לעניין. יודגש כי כדי לקבל רישיון לשימוש בקנביס למטרות רפואיות לא די בהמלצות רפואיות, יש צורך ברישיון חתום על ידי מי שהוסמך כ"מנהל". המדיניות הרגולטורית בישראל נשענת בין היתר, גם על מחויבותה של המדינה לקיים את הוראות ה"אמנה" בנוסף לקיום "פקודת הסמים המסוכנים".

למן תחילת שנות התשעים של המאה הקודמת, החלו בארץ ניצני שימוש בקנביס לצרכים רפואיים. כל עוד התופעה לא הייתה שכיחה, התיר משרד הבריאות, לאחר בחינת כל בקשה לגופה, את השימוש בקנביס לצרכים רפואיים בהתאם לסמכותו מכוח סעיף 7 לפקודת הסמים המסוכנים, מבלי שנקבעו כללים מנחים לעניין זה או לעניין אספקת הסם לבעלי רישיונות השימוש בו. ככל שהתרחבה מגמת השימוש בקנביס לצרכים רפואיים ומספר בעלי הרישיונות לשימוש בקנביס הלך וגדל, התבהר כי קיים צורך בהסדרה כוללת של התחום, החל מגיבוש הנחיות לאישור השימוש בקנביס דרך הסדרת האספקה שלו וכלה באופן ניפוקו למטופלים. במרוצת השנים, נעשו מספר ניסיונות להסדרת התחום עד לגיבוש החלטת הממשלה המקיפה בנושא זה. העבודה היסודית שהובילה למודל ההסדרה שעוגן בהחלטת הממשלה נערכה על ידי משרד הבריאות בתיאום עם משרדי ממשלה נוספים, במגעים שוטפים עם העוסקים בתחום בסיוע וייעוץ של מספר ועדות שהוקמו לבחינת הנושא.

בשנת 2011 התקבלה החלטת הממשלה מספר 3609 שבה נקבע כי משרד הבריאות ישמש "סוכנות ממשלתית", בהתאם להוראות האמנה האמורה ולצורך כך הוקמה במשרד הבריאות ה"יחידה לקנביס רפואי" (יק"ר). כן הוקמה לפי החלטה זו, ועדת היגוי בין משרדית המורכבת מנציגי משרדי ממשלה רשויות ממשלתיות וגופים אחרים למעקב ותיאום בנושא. בשנת 2013 התקבלה החלטת הממשלה מספר 1050 ובה נקבעו עקרונות להסדרה וקווי פעילות.

בשנת 2016 התקבלה החלטת ממשלה 1587 ובה נקבע מודל ה"מדיקליזציה" - המתווה להסדרת תחום הקנביס הרפואי ולמחקר. מדינת ישראל היא מהמדינות המובילות בעולם כיום בהיקף השימוש בקנביס למטרות רפואיות ומבחינת נושא קידום ההסדרה לשימוש בקנביס לצרכים רפואיים. מתווה ההסדרה לתחום הקנביס הרפואי ולמחקר אשר נקבע על ידי ממשלת ישראל, קובע סטנדרטים נאותים לאיכות על מנת לאפשר שימוש רפואי נאות בקנביס, על מנת ליצור מקור אספקה מפוקח של קנביס ועל מנת לאפשר זמינות של מוצרי קנביס ולידיים ואיכותיים באופן הדומה ככל הניתן לזה הקיים בתרופות.

מתווה ההסדרה קובע התנהלות של כל חוליות העיסוק והעוסקים ב- "שרשרת האספקה" של מוצרי קנביס רפואי, על פי אמות מידה ותנאי איכות אדוקים ביותר בהתאם לנוהלי IMC-Good Practices של משרד הבריאות- היק"ר. המתווה יאפשר למטופלים מקור אספקה ראוי של קנביס למטרות רפואיות תוך שמירה על בריאות, שלום וביטחון הציבור



IMC-GCP קנביס רפואי – חוברת מידע ומדריך רפואי (טיוטה)

עמוד 13 מתוך 134	עדכון 1: ינואר 2017 עדכון 2: דצמבר 2017	מספר הנוהל: 154	תאריך: יולי 2016
------------------	--	-----------------	------------------

ומניעת זליגתו של הסם, וכן יסדיר את קיומו של שוק חדש העומד בקו אחד עם חוקיה של מדינת ישראל והעיסוק בו עומד בתנאי האיכות הגבוהים ביותר והנדרשים לשמירת שלומו של הציבור.

משרד הבריאות - היחידה לקנביס רפואי (יק"ר), ממונה על הסדרת תחום הקנביס לשימוש רפואי ולמחקר והינה הגורם האחראי על קביעת אמות המידה המקצועיות – רפואיות, הנוגעות למוצרי הקנביס השונים, תוך הישענות על שורה של גורמי מקצוע לרבות רופאים, ביולוגים, כימאים, רוקחים, אגרונומים ובתיאום עם משרדי הממשלה הנוגעים בדבר (משרדי החקלאות, ביטחון פנים, וכו'). כמו כן היק"ר אחראי על עדכון אמות מידה אלו מעת לעת ובהתאם לצורך והינו הגוף המוסמך במשרד הבריאות לבחינה, אישור והנפקת רישיונות מתאימים לכלל העוסקים בתחומי הקנביס וכן לחוקרים וגופי מחקר שונים המעוניינים לבצע מחקרים בהם יש שימוש או מגע עם קנביס, קנבינואידים או תרכובות אחרות המופקות מהצמח.

העקרונות לפיהם פועל היק"ר הינם:

- יש להתייחס לקנביס, ככל האפשר, כאל כל מוצר רפואי אחר, החייב בפיקוח ובהסדרה לצורך הבטחת בריאות הציבור ושלומו וזאת גם בהתחשב באופיו המיוחד - צמח ולא מוצר המיוצר במעבדה או במפעל.
- בהינתן הסיווג של קנביס כסם מסוכן, כל הסדר הנוגע לשימוש רפואי בקנביס במדינת ישראל צריך להיות קרוב ככל האפשר, להסדרים הנוגעים לשימוש בתרופות נרקוטיות.
- מחויבות משרד הבריאות בכל הנוגע לאספקת קנביס למטופלים אינה שונה, ממחויבותה ביחס לכל מוצר רפואי אחר שאינו חיוני בחירום או שאינו נכלל בסל הבריאות.
- משרד הבריאות מעוניין להסיר חסמים בכל הנוגע לאספקת הסם למטופלים היכולים להפיק ממנו תועלת רפואית.
- המדינה אחראית ומחויבת לשמירה על שלום הציבור ובריאותו ואמונה על מניעת שימוש לרעה ועבריינות הקשורים לסמים מסוכנים ובכלל זה הקנביס.
- חובת המדינה לפקח על שוק הקנביס, על ידי הגורמים הממשלתיים השונים (בריאות, משטרה, מכס, חקלאות), לתת רישיונות כאשר הדבר נדרש ולנקוט בכל פעולה הנדרשת לשם שמירה על שלום הציבור ובריאותו או לשם מניעת שימוש לרעה ועבריינות הקשורים לסם.

בשל העדר סטנדרטים עולמיים לשימוש בסם ולאור גידול היקף הבקשות לאישור שימוש בקנביס למטרות רפואיות, הוקמו על ידי משרד הבריאות – היק"ר, ועדות רפואיות ומקצועיות, אשר תפקידן הינו ליעץ לקביעת המדיניות בתחומים השונים של גידול, ייצור ואספקת הקנביס הרפואי למטופלים.



IMC-GCP קנביס רפואי – חוברת מידע ומדריך רפואי (טיוטה)

תאריך: יולי 2016	מספר הנוהל: 154	עדכון 1: ינואר 2017 עדכון 2: דצמבר 2017	עמוד 14 מתוך 134
------------------	-----------------	--	------------------

מוצרי הקנביס אשר יאושרו לשיווק בישראל יהיו ברמת איכות הראויה לשימוש רפואי ויסומנו כ- "IMC-Medical Grade". על מנת להגיע לרמת סטנדרטיזציה גבוהה ועל מנת להבטיח רמת איכות, הדירות ואחידות גבוהה כראוי ממוצר לשימוש רפואי - תהליכי הריבוי והגידול של צמחי הקנביס המשמשים ליצירת חומרי הגלם (תפרחות הקנביס), תהליכי הייצור והאריזה של מוצרי הקנביס ותהליכי ההפצה והניפוק שלהם, כולם יעשו תחת בקרה ופיקוח אדוק של good-practices, בהתאם לנהלים לתנאי איכות נאותים של היק"ר : IMC-GSP, IMC-GDP, IMC-GMP, IMC-GAP, העוסקים בהתאמה - בגידול, ייצור, הפצה ואבטחה בתנאים נאותים, אשר מגדירים את קווי הפעילות ואמות המידה להם נדרשים חוליות השרשרת.

בהתאם לנ"ל, לכל אורך התהליך משלב חומר הריבוי ועד למוצר קנביס רפואי סופי – תידרש שמירה אדוקה על תנאי סביבה אופטימליים ואחידים וכמו כן שמירה אדוקה על תהליכי עבודה מוגדרים ואחידים המבוססים על פרוטוקולי עבודה סטנדרטים (SOP's).

לכל אורך התהליך ייערכו בדיקות אנליטיות סדירות ותקופתיות כנדרש, על מנת לוודא ולתעד כי צמחי האם, אצוות הריבוי, צמחי הגידול, אצוות הגידול ואצוות הייצור של הקנביס, עומדות בסטנדרטים האנליטיים וברמת האיכות הנדרשים, כפי שנקבעו בכל שלב משלבי התהליך.

הוועדות המייעצות ליחידה ולתחום הקנביס לשימוש רפואי ותחומי פעילותן:

- ועדת היגוי בין-משרדית : למעקב ותיאום בנושא ומהווה פורום היגוי והמלצה על אסטרטגיות הפעולה. הוועדה כוללת נציגי המשרדים והגופים הבאים: משרד הבריאות, משרד האוצר, משרד המשפטים, המשרד לביטחון פנים, משרד החקלאות, משרת ישראל, רשות המיסים-מכס, הרשות למלחמה בסמים.
- ועדת התוויות : בוחנת הרחבת/צמצום מניפת ההתוויות, המלצות קליניות, בחינת כללי אתיקה וכללים פרמקו-לגאליים.
- ועדת ערר/חריגים : לבחינת והמלצה על טיפול דחוף, טיפולי חמלה, ערעורים על החלטות.
- ועדת בקרת איכות: לבחינת והמלצה על דרישות איכות לכלל שרשרת העיסוק בתחום הקנביס הרפואי.
- ועדת אבטחה : לבחינת והמלצה על תקני אבטחה לגידול, למגדלים/עובדים, שינוע, ייצור, אספקה, רישום.
- ועדת מו"פ : (רפואה, אמצעים רפואיים, חקלאות) לקידום המחקר בתחום הקנביס, המלצה לאישור בקשות מחקר, בחינת סטנדרטים מקצועיים.



IMC-GCP קנביס רפואי – חוברת מידע ומדריך רפואי (טיוטה)

עמוד 15 מתוך 134	עדכון 1: ינואר 2017 עדכון 2: דצמבר 2017	מספר הנוהל: 154	תאריך: יולי 2016
------------------	--	-----------------	------------------

מידע נוסף המתעדכן מעת לעת, ניתן למצוא בנוסף באתר משרד הבריאות/יחידות/היחידה לקנביס רפואי - בכתובת:

<http://www.health.gov.il/UnitsOffice/HD/cannabis/Pages/default.aspx>

במסגרת מתווה ההסדרה הוכנה על ידי היק"ר חוברת מידע זו "קנביס רפואי – חוברת מידע ומדריך רפואי" ("הספר הירוק"), אשר באה במטרה להתוות את הקו הראשוני של בסיס המידע. החוברת מרכזת ומנגישה את המידע לרופאים ובעיקר מהווה ציר אחיד, מרכז וברור של מתודה רפואית שתהווה כלי לרופאים להמלצה לבניית תכנית טיפולים ושיקולים לקביעת מינון, סוג וכמות קנביס חודשית. החוברת מאגדת מידע כפי שהצטבר והתפרסם בספרות המדעית ועל ידי אנשי המקצוע העוסקים בתחום אודות צמח הקנביס, החומרים הפעילים בצמח והשפעתם, המערכת האנדוקנבינואידית, התהליכים הפרמקוקינטיים וכן תופעות הלוואי והאינטראקציות העיקריות בשילוב עם תרופות. בחוברת זו נעשתה עבודה רבה אשר כללה בין היתר ריכוז עשרות מקורות ידע העוסקים בקנביס מתחומי הבוטניקה, הפרמקולוגיה, הכימיה והביוכימיה ולאורם הקביעה של "מתודה טיפולית" המבוססת על פרדיגמת המינון של מוצר המכיל THC ואושר ע"י ה-FDA.

בתחילתו של תחום השימוש בקנביס למטרות רפואיות לא הייתה קביעה ברורה להתוויות לשימוש, לדרך המתודה הטיפולית ולדרכי הבדיקה הרפואית. נוסף על כך, קיים מגוון רחב של "זני קנביס" אשר הידע בגינם מבוסס ברובו על ההשפעה הפיזיולוגית של המשתמשים וזאת על סמך תצפיות של העוסקים בתחום ולא בהכרח של אנשי מקצוע מתחום הרפואה או מחקרים פרמקולוגיים ובנוסף, גם בתוך המגוון הרחב של הזנים, קיימת שונות בתהליכי הגידול והייצור וכתוצאה מכך גם בבחינת הרכב החומרים הפעילים בצמח. שונות זו קיימת לא רק בין הזנים, אלא אף בין מחזורי הגידול של אותו הזן, ואף בין הצמחים מאותו מחזור גידול של אותו הזן. לאור ממדי האי-ודאות הנובעים במצב בו קיימת שונות רבה כמתואר, ולאור היעדרות המכנה פרמקולוגי משותף והדירות ברצף הטיפול, עלה יותר מתמיד הצורך במתווה הסדרה הקובע אמות מידה ותנאי איכות אדוקים ובמקביל לכך גם בקביעה רגולטורית ל"פרוטוקול" טיפולי באמצעות קנביס רפואי. קביעה המסתמכת, ככל שניתן, על הידע המדעי המבוסס כיום ואשר מגדירה בין היתר את כמות השימוש, המינון היומי, תדירות השימוש וחשוב מכל את אפיון המוצר על הרכבו הכימי - כמקובל בעולם הרפואה.

המידע שבחוברת זו נועד לסייע עת בחינת האפשרות לטיפול באמצעות קנביס ולהוות כלי עזר המלווה בתהליך התאמת הטיפול והמינון ובבניית התכנית הטיפולית והמעקב הרפואי. בחוברת מוצגים ההתוויות המאושרות לקבלת רישיון לשימוש בקנביס, הקווים המנחים וההמלצות לבניית תכנית טיפולית, לשימוש אפקטיבי ולהתאמת כמות ומינון של קנביס רפואי. על הרופא המטפל האחריות להתאמת הטיפול הראוי מבחינת סוג המוצר, הכמות החודשית, הפוטנטיות, ומינון הקנביס היומי למטופל.



IMC-GCP קנביס רפואי – חוברת מידע ומדריך רפואי (טיוטה)

עמוד 16 מתוך 134	עדכון 1: ינואר 2017 עדכון 2: דצמבר 2017	מספר הנוהל: 154	תאריך: יולי 2016
------------------	--	-----------------	------------------

חוברת זו מכסה ככל הנראה, רק את חלקם של האפקטים הרצויים או הבלתי רצויים, אשר נובעים משימוש בקנביס. על מנת להרחיב את הידע המבוסס מחקרית (EVIDENCE BASED), יש לשאוף ולקדם את המחקרים בתחום וככל שיצטבר ידע מבוסס עובדות מחקריות, יהיה ניתן בעתיד לתקן/להוסיף/להחסיר ובעיקר לשפר את הטיפול הרפואי באמצעות קנביס כפי שמתואר בחוברת זו לתועלת, רווחת ובריאות הכלל.

בברכה,

הנהלת היחידה לקנביס רפואי (היק"ר)



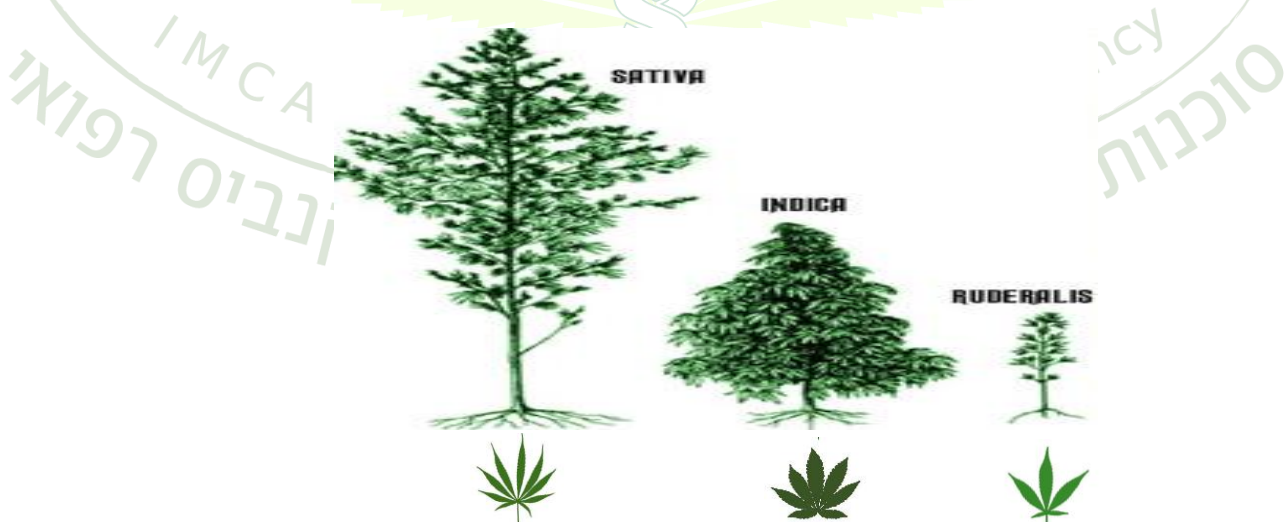
עמוד 17 מתוך 134	עדכון 1: ינואר 2017 עדכון 2: דצמבר 2017	מספר הנוהל: 154	תאריך: יולי 2016
------------------	--	-----------------	------------------

3. צמח הקנביס

צמח הקנביס (שם מדעי: Cannabis) הוא הסוג הידוע ביותר מבין 11 סוגים של צמח ממשפחת הקנביים (*Cannabicea*). על פי החלוקה הטקסונומית המקובלת כיום, הוגדר כי סוג הקנביס כולל מין יחיד הנקרא *Cannabis Sativa L.*, אשר כולל בתוכו שלושה תתי-מינים/קבוצות עיקריים הנבדלים ביניהם ברקע הגנטי, במורפולוגיה הצמח וביחס ובכמות המטבוליטים שהם מייצרים:

- קנביס סאטיבה (*Cannabis sativa*)
- קנביס אינדיקה (*Cannabis indica*)
- קנביס רודראליס (*Cannabis ruderalis*)

הסאטיבה הוא מין הקנביס הנפוץ ביותר היום בשימוש בעולם, הינו גבוה וצר יותר מהאינדיקה ואצבעות עלעליו יחסית דקות וארוכות. מקורו של הסאטיבה באזור קו המשווה – קולומביה, מקסיקו, תאילנד ודרום מזרח אסיה. מין האינדיקה הוא השני הנפוץ בעולם, צומח נמוך ורחב יותר מהסאטיבה ואצבעות עלעליו יחסית רחבות וקצרות. מקורו של האינדיקה במדינות המזרח התיכון ואזור אפגניסטן ופקיסטן. הרודראליס הינו זן נדיר יחסית שמקורו ברוסיה. צומח יחסית בצורה עקבית ומושפע פחות מיחסי אור-חושך. מצמיח תפוחת רק בקצהו והוא בעל אחוזים מזעריים של החומר הפסיכואקטיבי THC.





IMC-GCP קנביס רפואי – חוברת מידע ומדריך רפואי (טיוטה)

תאריך: יולי 2016	מספר הנוהל: 154	עדכון 1: ינואר 2017 עדכון 2: דצמבר 2017	עמוד 18 מתוך 134
------------------	-----------------	--	------------------

בצמח הקנביס קיימים יותר מ- 500 תרכובות כימיות שונות, שעיקרם בשלוש משפחות של מטבוליטים צמחיים: טרפנואידים (Terpenoids), פלבנואידים (Flavonoids) והקבוצה הכימית הידועה ביותר הנקראת קנבינואידים (Cannabinoids). לקבוצות אלה של מטבוליטים צמחיים, קיים מגוון רחב של תפקודים ייחודיים הקשורים בין היתר בהתפתחות הצמח, הגנה מטורפים, משיכת מאביקים וכמו כן ספקטרום רחב של השפעות בעלות אופי תרפויטי על בריאות האדם.

הטרפנואידים והפלבנואידים הינן תרכובות הקיימות ברוב הצמחים ואשר תורמות רבות לתפקודו והתפתחותו של הצמח ולתכונות שונות כגון ריח וטעם. בנוסף, גם לתרכובות אלה מיוחסות לכאורה השפעות תרפויטיות שונות, אך בעת הזו לא ניתן לייחס במדויק לאף אחת מתרכובות אלה השפעה ספציפית ו/או לתאר את מנגנון פעילותן.

הקנבינואידים הצמחיים (Phyto-Cannabinoids) נחשבים כתרכובות בעלות פעילות פרמקולוגית. הם מסונתזים בהפרשות בלוטיות מיקרוסקופיות המצטברות בקצותיהן של שעריות שרף הנקראות טריכומות (Trichomes). שעריות אלו מצויות בכל הצמח וריכוזן גבוה במיוחד בפרחים נקביים בלתי מופרים. הקנבינואידים מצטברים בעיקר באזור התפרחת, אך ניתן גם למצוא אותם בריכוזים נמוכים יותר בחלקי צמח נוספים.

קבוצה זו של הקנבינואידים הצמחיים, בעת הזו מכילה יותר מ- 100 תרכובות הייחודיות לצמח הקנביס וככל שמעמיק המחקר הבוטני והרפואי של הצמח ותרכובותיו, נחשפות תרכובות חדשות. נכון לעת הזו, "מוצרי הקנביס" המאושרים לשימוש רפואי (ראה פרק 10) מוגדרים ומסווגים על פי היחס והכמות של הקנבינואידים CBD, THC ו-CBN.

יחד עם זאת, יש לזכור כי מלבד CBD, THC ו-CBN, ישנם בצמח הקנביס עוד עשרות רבות של תרכובות שונות, אשר הידע המחקרי על השפעתן הפרמקולוגית מועט יותר וככל הנראה משפיעות ביחד ולחוד על פרמטרים פרמקולוגיים שונים.

במשך ההיסטוריה התבצעו הכלאות רבות בין מינים וזנים של צמח הקנביס על מנת להשיג מגוון של תכונות רצויות. הכלאות אלו גרמו במרוצת הזמן למגוון רחב ביותר של זני קנביס, אשר לכל אחד מהם פרופיל גנטי שונה וכתוצאה מכך גם פרופיל שונה בהרכב וביחס החומרים הפעילים בצמח. האפיון של מין הסאטיבה כבעל אחוזי THC גבוהים יותר ושל מין האינדיקה כבעל אחוזי CBD גבוהים יותר ביחס האחד לשני, מבוסס על האופי המקורי של אותם מינים טרם ההכלאות הרבות שנעשו לצרכי השבחת תכונות ואינו תואם בהכרח למצב כיום.

השוני הגנטי, המורפולוגי והכימי בין מיני המקור של סאטיבה ואינדיקה התאפיין גם בין היתר בהשפעות פיזיולוגיות ייחודיות אשר לא נבעו בהכרח רק מריכוזי THC ו-CBD. נהוג לייחס כיום את הביטויים "מקור אופי סאטיבה" ו-



IMC-GCP קנביס רפואי – חוברת מידע ומדריך רפואי (טיוטה)

תאריך: יולי 2016	מספר הנוהל: 154	עדכון 1: ינואר 2017 עדכון 2: דצמבר 2017	עמוד 19 מתוך 134
------------------	-----------------	--	------------------

"מקור אופי אינדיקה" לחלוקה רחבה יותר על פי המקור הגנטי ובהתאם לפי אופי ההשפעה של "מוצר קנביס" על המטופל.

"מקור אופי סאטיבה" המתאים יותר לשימוש במשך היום - מתייחס ל"מוצר קנביס" בעל אפיון של מתן הרגשה אנרגטית, מספק תחושה "קלילה", משפר את מצב הרוח ומגביר את יכולת הריכוז והיצירתיות.

"מקור אופי אינדיקה" - מתייחס ל"מוצר קנביס" בעל אפיון של מתן הרגשה מרגיעה, מספק תחושה "שלווה כללית" המקלה על הירדמות, משפיע בהורדת טונוס שריר ועל כן מתאים יותר לשימוש בשעות הלילה.

בכלליות ניתן לסווג את "מקורות האופי" על פי האפיונים להלן:

מקור אופי אינדיקה	מקור אופי סאטיבה
השפעה פיזית מוגברת	השפעה מנטלית מוגברת
מרגיע	ממריץ
מפחית חרדה	מעורר תיאבון
מרדים	מעורר יצירתיות
מרגיע כאב	מפחית דיכאון
מומלץ לשימוש לילה	מומלץ לשימוש יום





עמוד 20 מתוך 134	עדכון 1: ינואר 2017 עדכון 2: דצמבר 2017	מספר הנוהל: 154	תאריך: יולי 2016
------------------	--	-----------------	------------------

4. המערכת האנדוקנבינואידית

המערכת האנדוקנבינואידית היא מערכת העברת אותות בגוף בעל החיים והאדם. המערכת מורכבת מקבוצה של קולטנים המתבטאים בין היתר במערכת העצבים (המרכזית והפריריאלית) וכמו כן מהליגנדים האנדוגניים לאותם קולטנים המשמשים כמודולטורים עצביים ונקראים אנדו-קנבינואידים (ראה פרק מס' 5 - קנבינואידים). המערכת האנדוקנבינואידית נחקרה רבות, בין היתר באמצעות שיטות כימיות, ביולוגיות ופרמקולוגיות שונות. מחקרים אלו חשפו את מעורבותם של הקנבינואידים במגוון רחב של תהליכים פיזיולוגיים ופתולוגיים ביניהם: הולכה עצבית, נוירוגנזה, בקרת משק האינסולין, בקרת המערכת החיסונית, למידה מוטורית, תיאבון, תחושת כאב, מצב רוח וזיכרון. המערכת האנדוקנבינואידית אשר אופיינה ונחקרה תחילה על ידי פרופ' רפאל משולם, הפכה במהרה לשטח חדש בביוכימיה ובחקר המוח ובמסגרתו זוהו כבר מספר מרכיבים עיקריים וביניהם:

- מולקולות אנדוגניות ליפידיות שמקורן בחומצה ארכידונית אשר נקראות N-) Anandamide (arachidonylethanolamide) ו-2-AG (2-arachidonoylglycerol), הינן הליגנדים הפיזיולוגיים לקולטנים הקנבינואידים ומכונים גם אנדוקנבינואידים.
- אנזימים אשר אחראיים לסנתזה ודגרדציה של האנדו-קנבינואידים כגון fatty acid amide hydrolase או monoacylglycerol lipase.
- הקולטנים CB1 ו-CB2, הינם הרלוונטיים ביותר וביטויים גבוה באופן משמעותי במערכת העצבים המרכזית והפריריאלית. קולטנים אלה הם מסוג G protein-coupled receptors, אשר הפעלתם ע"י הליגנדים הקנבינואידים מובילה לירידה בריכוז cyclic AMP ובהתאם לכך לאפקט מעכב.

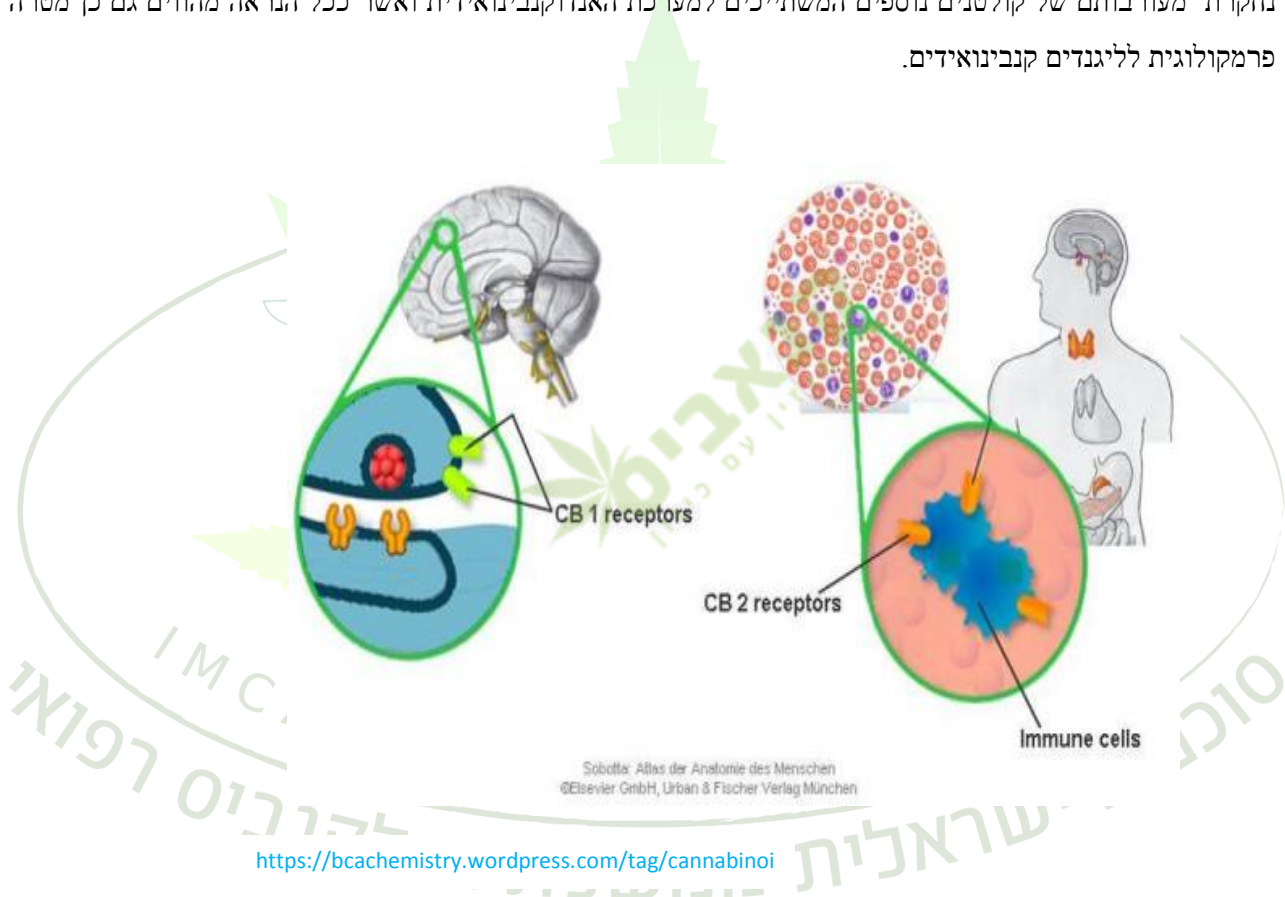
הקולטן (רצפטור) הראשון שנתגלה נקרא **(CB1) Cannabinoid Receptor type 1**. קולטן זה מתבטא בעיקר, אך לא באופן בלעדי במערכת העצבים המרכזית (CNS) וככל הנראה מהווה את חוליית הקישור בין ה-CNS לקנבינואידים (בין אם אנדוגניים, צמחיים או סינתטיים). בפריפריה ניתן למצוא ביטוי של CB1 בתאי מערכת החיסון, רקמות מערכת הרבייה, רקמות מערכת העיכול, גנגליון צוואר הרחם העליון, לב, כלי דם, ריאות, כבד, רקמות שומן, שלפוחית השתן ובבלוטת האדרנל. הקולטן CB1 ממוקם גם בטרמינוסים של מערכת העצבים המרכזית והפריריאלית וכאשר מופעל, גורם ככל הנראה לדיכוי של שחרור נוירורנסמיטורים שונים כגון אצטילכולין, נוראדרגלין, גלומאט, אספרטאט ועוד.

IMC-GCP קנביס רפואי – חוברת מידע ומדריך רפואי (טיוטה)

עמוד 21 מתוך 134	עדכון 1: ינואר 2017 עדכון 2: דצמבר 2017	מספר הנוהל: 154	תאריך: יולי 2016
------------------	--	-----------------	------------------

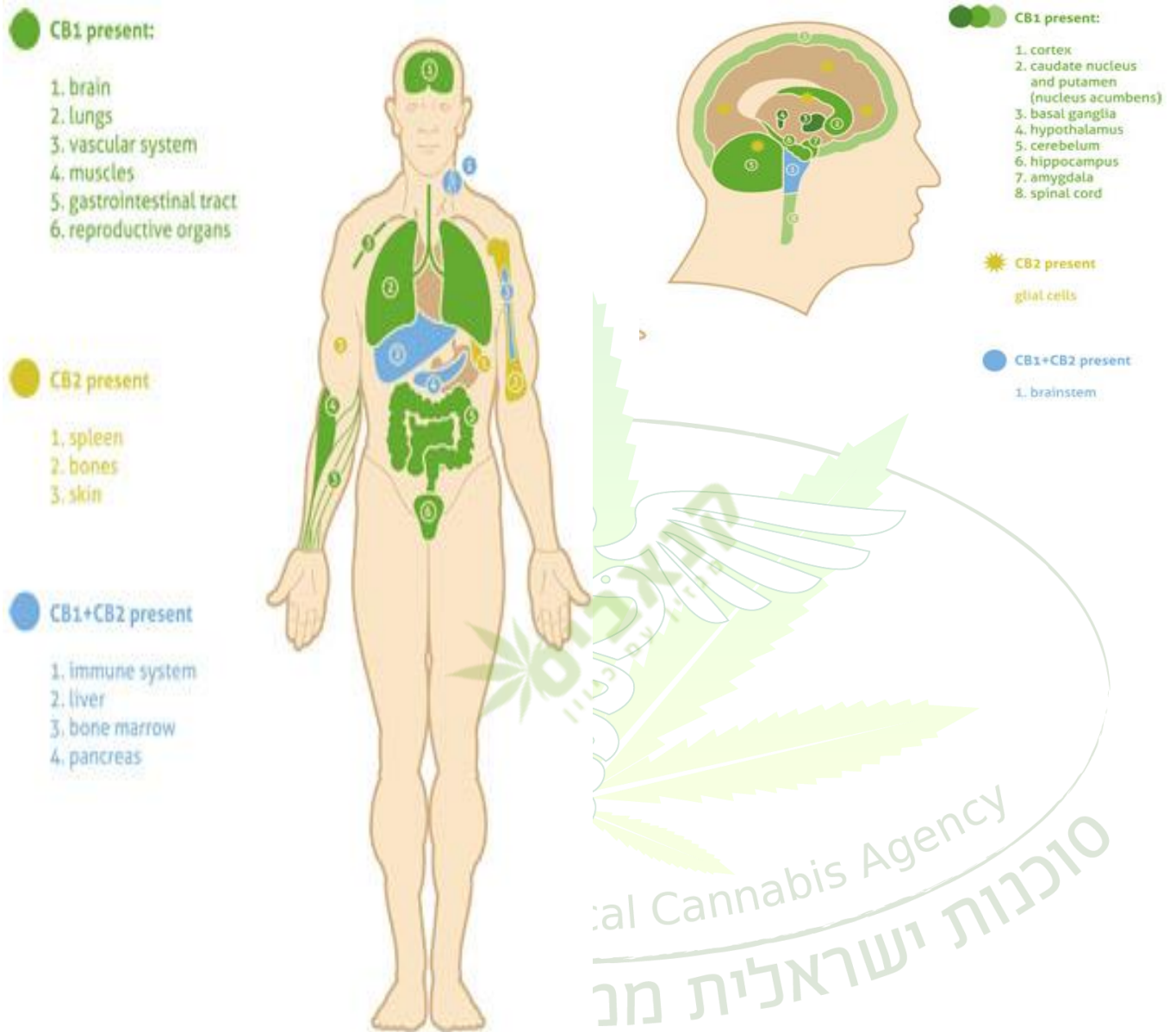
הקולטן השני שנתגלה נקרא **(CB2) Cannabinoid Receptor type 2**. קולטן זה מתבטא באופן בלעדי בפריפריה, בעיקר בתאי מערכת החיסון עם רמות גבוהות במיוחד בתאי B ובתאי NK. למרות זאת דווח בעבר כי CB2 מתבטא כנראה גם בתאי מיקרוגליאה של ה-CNS ובתאי אב של תאי עצב במח.

בשנים האחרונות מורכבותה של המערכת האנדוקנבינואידית הולכת ומתרחבת וכיום נחקרת קליטתם של קנבינואידים והתבטאות הקולטנים הקנבינואידים (CBR) ברקמות ואברים אחרים גם אם עדיין לא נמצא המנגנון לפעילותם, וכן נחקרת מעורבותם של קולטנים נוספים המשתייכים למערכת האנדוקנבינואידית ואשר ככל הנראה מהווים גם כן מטרה פרמקולוגית לליגנדים קנבינואידים.



IMC-GCP קנביס רפואי – חוברת מידע ומדריך רפואי (טיוטה)

עמוד 22 מתוך 134	עדכון 1: ינואר 2017 עדכון 2: דצמבר 2017	מספר הנוהל: 154	תאריך: יולי 2016
------------------	--	-----------------	------------------



<http://www.fundacion-canna.es/en/endocannabinoid-system>

עמוד 23 מתוך 134	עדכון 1: ינואר 2017 עדכון 2: דצמבר 2017	מספר הנוהל: 154	תאריך: יולי 2016
------------------	--	-----------------	------------------

5. קנבינואידים

הקנבינואידים הם קבוצה מגוונת של תרכובות כימיות, אשר משמשות כליגנדים הנקשרים לקולטנים של המערכת האנדוקנבינואידית. הקנבינואידים מסווגים לשלוש קבוצות על פי מקורן: האנדו-קנבינואידים המיוצרים בגוף האדם או בע"ח, הקנבינואידים הסינתטיים המיוצרים במעבדה והקבוצה שעליה ידון בחוברת זו בהרחבה, הפיטו-קנבינואידים המיוצרים בצמח ומהווים את החומרים הפעילים בקנביס רפואי.

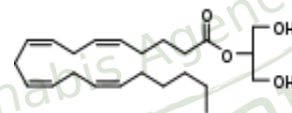
1. אנדו-קנבינואידים (Endo-cannabinoids)

הקנבינואידים האנדוגניים אשר מיוצרים בגוף האדם ובעלי חיים ומהווים חלק בלתי נפרד מהמערכת האנדוקנבינואידית, הינם מולקולות ליפופילות שמבנן הכימי מבוסס על חומצה ארכידונית. האנדו-קנבינואידים העיקריים שהתגלו עד כה הם Anandamide (N-arachidonoylethanolamide) ו-2-AG (2-arachidonoylglycerol).

ה- Anandamide משמש כמוליך עצבי הנוצר בסנתזה של חומצה ארכידונית ואתנול-אמין, נמצא בגוף בכמויות מזעריות ובעל זמן מחצית חיים קצר עקב פעילות האנזים fatty acid amide hydrolase. מבחינה פרמקולוגית ישנו דמיון בפעילות של האנדו-קנבינואיד Anandamide והפיטו-קנבינואיד THC, למרות שמבנם הכימי שונה. ה- Anandamide עובר בקלות את מחסום דם המוח (BBB) ונקשר באפיניות גבוהה ל- CB1 ב- CNS, בנוסף הוא נקשר גם כאגוניסט חלקי ובאפיניות נמוכה יותר ל- CB2 בפריפריה. הוא בעל חשיבות בהתפתחות העוברית בתקופת ההיריון וקשור ככל הנראה לרגשות אושר ושמחה. הוא נמצא בעיקר במוח ורמתו עולה לאחר חוסר חמצן או פגיעה מוחית.

2-AG

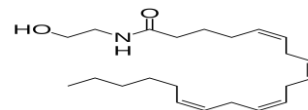
2-arachidonoylglycerol



האנדו-קנבינואיד 2-AG בעל אפיניות דומה גם ל- CB1 וגם ל- CB2 ומשמש כאגוניסט מלא בשניהם. רמותיו במוח גבוהות משמעותית מאשר של Anandamide וקיימת מחלוקת לגבי מי מהם הוא האחראי העיקרי להפעלת מערכת הסיגנל העצבי דרך CB1. ניתן למצוא רמות משמעותיות של 2-AG גם בטחול, עובדה המרמזת ככל הנראה על תפקידו במערכת החיסון ובתהליכי ויסות לחץ דם.

Anandamide

N-arachidonoylethanolamide





IMC-GCP קנביס רפואי – חוברת מידע ומדריך רפואי (טיוטה)

עמוד 24 מתוך 134	עדכון 1: ינואר 2017 עדכון 2: דצמבר 2017	מספר הנוהל: 154	תאריך: יולי 2016
------------------	--	-----------------	------------------

2. קנבינואידים סינתטיים (Synthetic-cannabinoids)

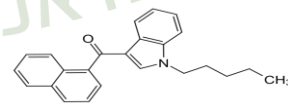
הקנבינואידים הסינתטיים הם מולקולות המסונתזות במעבדה כתרכובות אנאלוגיות לקנבינואידים הטבעיים ובעיקר לקנבינואיד הפסיכואקטיבי THC. מדובר בחומרים כימיים הנקשרים באפיניות גבוהה לקולטנים הקנבינואידים CB1 ו-CB2. תחושת השיכרון הנגרמת בעקבות היקשרות הקנבינואידים הסינתטיים לקולטני המערכת האנדוקנבינואידית, הינה בעוצמה חזקה בהרבה, מזו הידועה כתוצאה מהיקשרותו של THC.

לפי עדויות מומחים, תופעת המתבגרים המגיעים לשיכרון עקב צריכת תערובת קנבינואידים סינתטיים, הולכת וצוברת תאוצה. מדובר בתערובת סמים מסוכנת הגורמת הזיות קשות, הקאות וחוסר מנוחה (עצבנות). השפעת התערובת מסוכנת למערכת הדם והלב ומשתקפת בחיזורון, בעליית לחץ הדם ובדופק מואץ. ההשפעה על מערכת העצבים המרכזית מתבטאת גם בעוויתות. השפעות מסוכנות אלה אינן מופרות מצריכת קנביס, שכן השפעת החומר כפי שדווחה, חזקה פי 10 מזו של THC. לפי מידע מניו זילנד, קנבינואידים סינתטיים אשר פותחו כאגוניסטים לקולטנים במערכת האנדוקנבינואידית עלולים לגרום להתפרצות של פסיכוזה בבעלי נטייה לכך. צריכת חומרים אלה כרוכה בפיתוח סבילות (Tolerance) ובתסמונות גמילה.

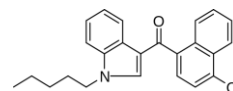
לאחרונה דווח על מטופלים שצרכו קנבינואיד סינתטי מסוג JWH-018 הנקשר באפיניות חזקה לקולטנים במערכת האנדוקנבינואידית ועלול לגרום להשפעות פסיכו-אקטיביות קשות ביותר ולהידרדרות נפשית המתבטאת בהישנות של פסיכוזה פעילה, לחוסר שקט ועצבנות, לבלבול ולמחשבות שווא פרנואידיות וגרנדיוזיות. תרכובת סינתטית זו החלה להיות רווחת בתפוצה רחבה באירופה החל משנת 2004. בשנת 2009 כבר זוהו חומרים נוספים מקבוצת הקנבינואידים הסינתטיים: בארה"ב זוהו החומר HU-210 ובגרמניה ובבריטניה זוהו JWH-398 ו-JWH-250.

אזהרה: הקנבינואידים הסינתטיים מהווים קבוצה כימית של מגוון תרכובות העלולות לסכן את הבריאות. תרכובות אלו האסורות על פי פקודת הסמים המסוכנים, לא נבדקו מבחינת טוקסיות או תופעות לוואי ולכן **אסורות לשימוש!**

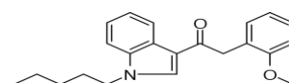
JWH-018 1-pentyl-3-(1-naphthoyl)indole



JWH-398 1-pentyl-3-(4-chloro-1-naphthoyl)indole



JWH-250 1-pentyl-3-(2-methoxyphenylacetyl)indole



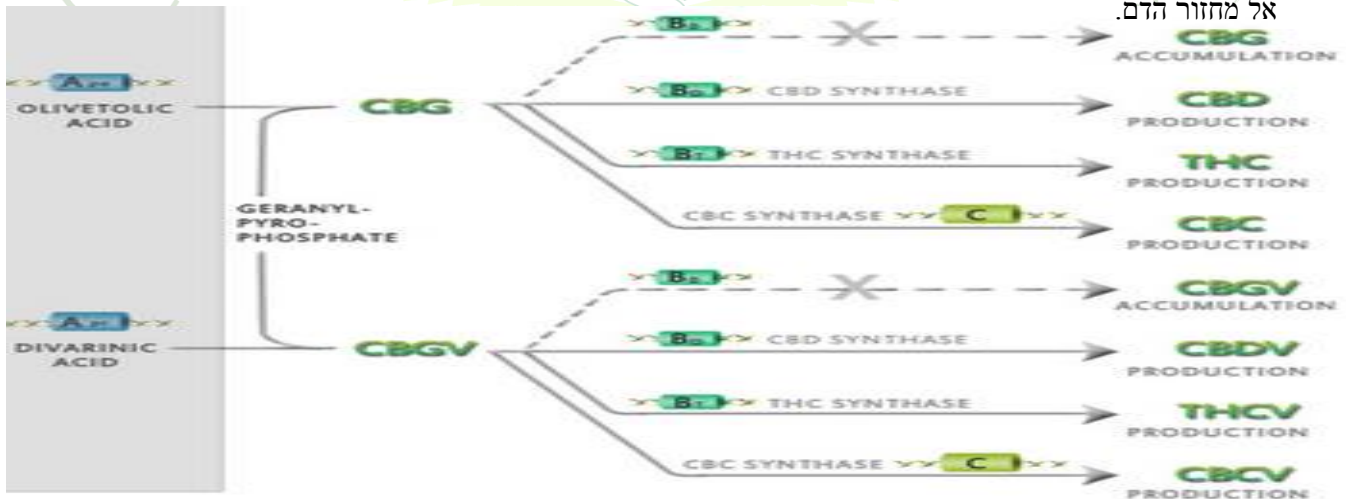
עמוד 25 מתוך 134	עדכון 1: ינואר 2017 עדכון 2: דצמבר 2017	מספר הנוהל: 154	תאריך: יולי 2016
------------------	--	-----------------	------------------

3. פִּיטו־קנבינואידים (Phyto-cannabinoids)

הפיטו-קנבינואידים הינם קנבינואידים ממקור צמחי המופיעים באופן ייחודי בצמח הקנביס. המסלול הביוסנתטי המתרחש בצמח הקנביס מוביל ליצירת קנבינואידים אשר מתחלקים לשתי תתי קבוצות של פיטו-קנבינואידים, המבוססות על אורך קבוצת האלקיל שלהם (3 לעומת 5 פחמנים). האנזים prenyl-transferase המעורב בביוסנתזה של הקנבינואידים יכול להשתמש כסובסטרט בשתי תרכובות כמעט זהות הנבדלות רק באורך קבוצת האלקיל של כל אחת מהן: שלושה פחמנים ל- divarinic acid וחמישה פחמנים ל- olivetolic acid ובהתאם הפיטו-קנבינואידים שיווצרו בהמשך המסלול יאופיינו באותו אורך של שיר פחמני.

בזני הקנביס בישראל נמצא לרוב את התרכובות הנוצרות מהמסלול הביוסנתטי שמתחיל ב- olivetolic acid ליצירת Cannabigerolic Acid (CBGA), אשר ממנו באמצעות ראקציות אנזימתיות נוצרים יתר הפיטו-קנבינואידים כגון Cannabichromenic acid (CBCA), (THCA) Tetrahydrocannabinolic acid, (CBDA) Cannabidiolic acid.

בצמח בצורתו הטבעית, פיטו-קנבינואידים אלו נמצאים לרוב בצורתם החומצית (CBDA, THCA). לאחר ריאקציית דה-קרבוקסילציה (איבוד קבוצת קרבוקסיל כתוצאה מחשיפה לחום), מתקבלת הצורה הניטרלית המוכרת של המולקולות, אשר להן מיוחסת עיקר הפעילות הפרמקולוגית. קצב הריאקציה הספונטני של תהליך הדה-קרבוקסילציה מאוד איטי בטמפרטורת החדר אך הוא מואץ בטמפרטורות גבוהות. למעשה תהליך השריפה בעת עישון תפוחת קנביס מסייע בהאצת ריאקציית הדה-קרבוקסילציה ובכך מאפשר את ספיגתם של הפיטו-קנבינואידים כשהם בצורתם הפעילה אל מחזור הדם.



[/https://oxigem2015.wordpress.com/2015/07/20/synthetic-biology-is-making-medical-marijuana-drugs-cheaper](https://oxigem2015.wordpress.com/2015/07/20/synthetic-biology-is-making-medical-marijuana-drugs-cheaper)

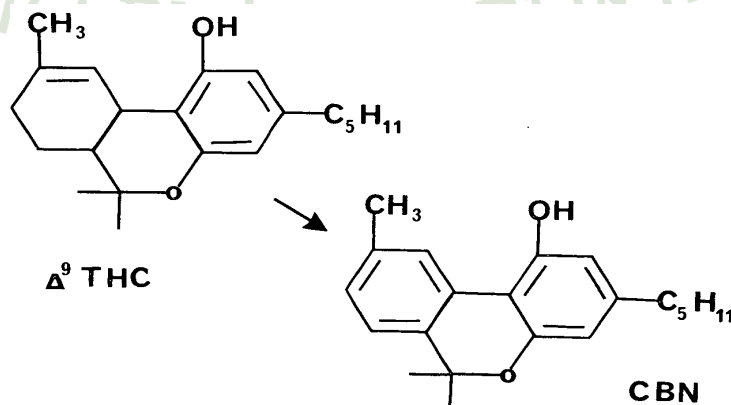
IMC-GCP קנביס רפואי – חוברת מידע ומדריך רפואי (טיוטה)

עמוד 26 מתוך 134	עדכון 1: ינואר 2017 עדכון 2: דצמבר 2017	מספר הנוהל: 154	תאריך: יולי 2016
------------------	--	-----------------	------------------

עד כה זוהו בצמח הקנביס סדר גודל של מעל 100 פיטו-קנבינואידים, אשר העיקריים ביניהם לפי סדר, הן מבחינת ריכוזם היחסי בצמח והן מבחינת הידע הפרמקולוגי שהצטבר עבורם ממחקר הם: Δ -9-tetrahydrocannabinol (THC), Cannabidiol (CBD) ו-Cannabinol (CBN). מלבד אלה, קיימים בצמח עוד מספר גדול של קנבינואידים, אשר ככל הנראה גם להם השפעה פרמקולוגית בגוף האדם, כגון, Cannabigerol (CBG) ו-Cannabichromene (CBC), אך הידע המחקרי לגבי השפעתם הפרמקולוגית עדיין מועט ביותר.

הפיטו-קנבינואיד THC בודד ואופיין לראשונה בצורתו הטהורה בשנת 1964 על ידי פרופ' רפאל משולם, יחיאל גאוני ועמיתיהם באוניברסיטה העברית בירושלים. פענוח המבנה הכימי שלו פתח את הדלת למגוון מחקרים על מולקולות הקנבינואידים. בטמפ' נמוכה, THC הוא מוצק מזוגג וכאשר מחומם הוא הופך לדביק וצמיגי. יש לו יכולת נמוכה מאוד להתמוסס במים, אבל יכולת טובה להתמוסס בממסים אורגניים במיוחד שמנים וכוהל. THC הינו פיטו-קנבינואיד בעל השפעה פסיכואקטיבית דומיננטית, ומלבד זאת טווה ההשפעה הפיזיולוגי שלו רחב ומאופיין באלחוש, נוגד רעד, נוגד בחילות, מעודד תיאבון ואנטי דלקתי. בנוסף מיוחסות לו השפעות נוספות כגון רגיעה, שינוי חזותי ושמיעתי ושינוי בחוש ריח.

ב-1963 פרסם פרופ' רפאל משולם את המבנה הסטריאוכימי של CBD, מרכיב מרכזי נוסף של צמח הקנביס. חומר זה אינו מסיס במים, אבל מתמוסס היטב בממסים אורגניים כגון פנטאן. בטמפרטורת החדר הוא מוצק גבישי וחסר צבע. לפיטו-קנבינואיד CBD לא מיוחסת כלל השפעה פסיכואקטיבית והוא נחשב למרכיב הא-פסיכוטי המרכזי בצמח הקנביס. תחום הפעילות המיוחס לו כולל פעילות נוגדת דלקת, נוגדת רעד, נוגדת חמצון, נוגדת פעילות פסיכואקטיבית (ובכך מנטרל/מפחית את ההשפעה הפסיכואקטיבית של THC), פעילות נוירופרוטקטיבית ופעילות נוגדת חרדה. הפיטו-קנבינואיד CBN, הינו מטבוליט הנוצר מפירוק THC ואשר מיוחסת לו פעילות פסיכואקטיבית חלשה. הוא נמצא רק בכמויות מזעריות ביותר בצמח הקנביס וניתן למצוא אותו לרוב בריכוז יחסית גבוה במוצרי קנביס שהתיישנו.





IMC-GCP קנביס רפואי – חוברת מידע ומדריך רפואי (טיוטה)

עמוד 27 מתוך 134

עדכון 1: ינואר 2017
עדכון 2: דצמבר 2017

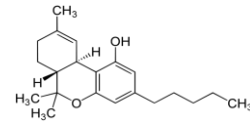
מספר הנוהל: 154

תאריך: יולי 2016

דוגמאות ל- Phyto-cannabinoids

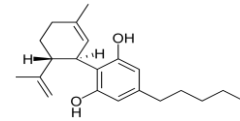
THC

Δ -9-tetrahydrocannabinol



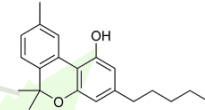
CBD

Cannabidiol



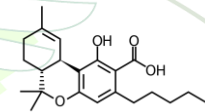
CBN

Cannabinol



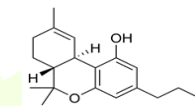
THCA

Tetrahydrocannabinolic Acid



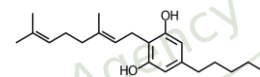
THCV

Tetrahydrocannabivarin



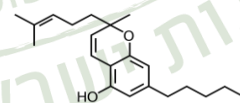
CBG

Cannabigerol



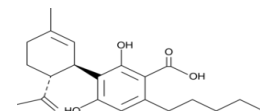
CBC

Cannabichromene



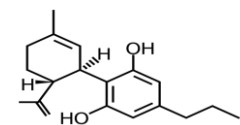
CBDA

Cannabidiolic Acid



CBDV

Cannabidivarin



IMCA - Israeli Medical Cannabis Agency
סוכנות ישראלית ממשלתית לקנביס רפואי



IMC-GCP קנביס רפואי – חוברת מידע ומדריך רפואי (טיוטה)

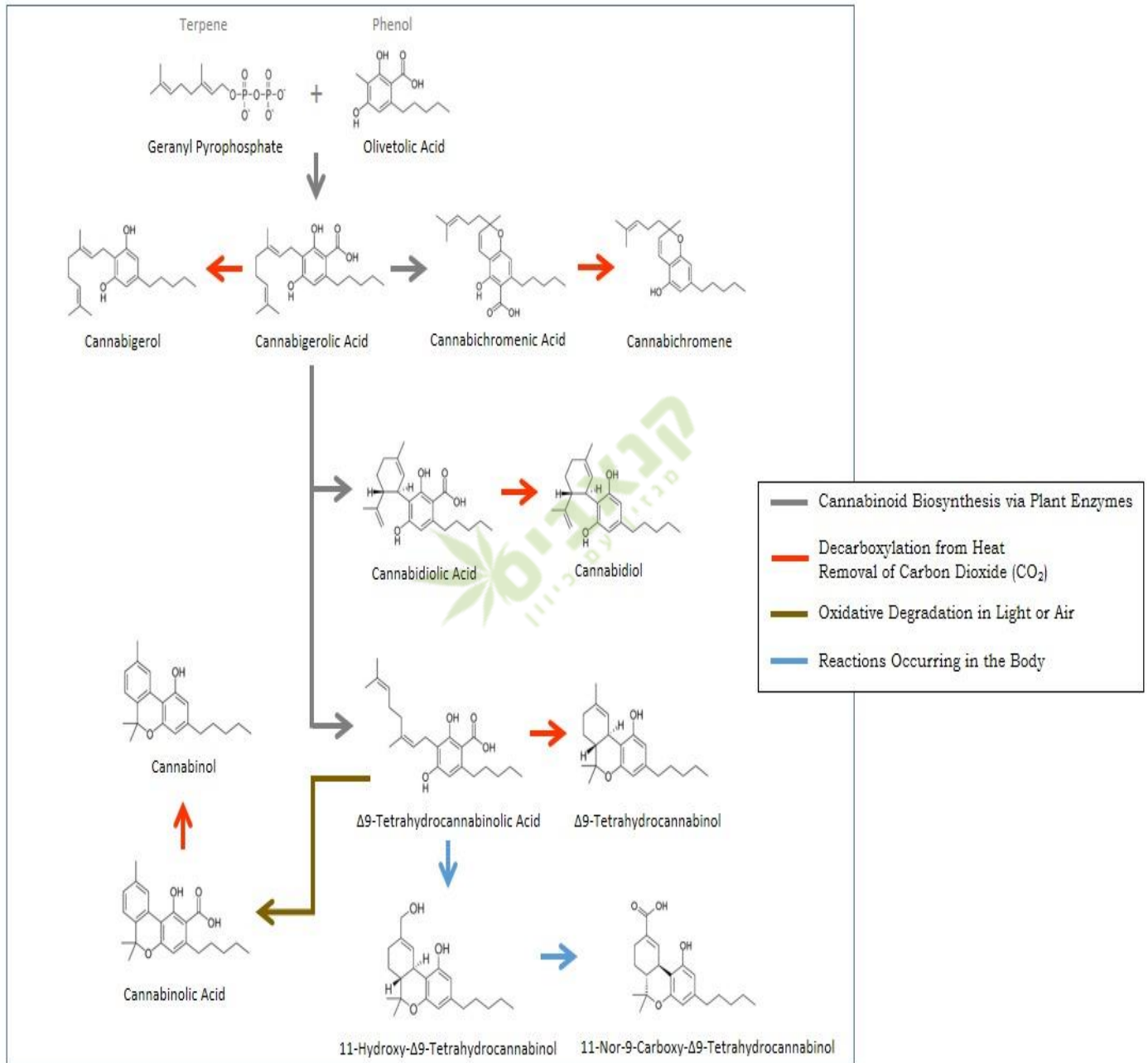
עמוד 28 מתוך 134

עדכון 1: ינואר 2017
עדכון 2: דצמבר 2017

מספר הנוהל: 154

תאריך: יולי 2016

המסלול הביוסינתטי של הפיטו-קנבינואידים אשר מתחיל מ- olivetolic acid :



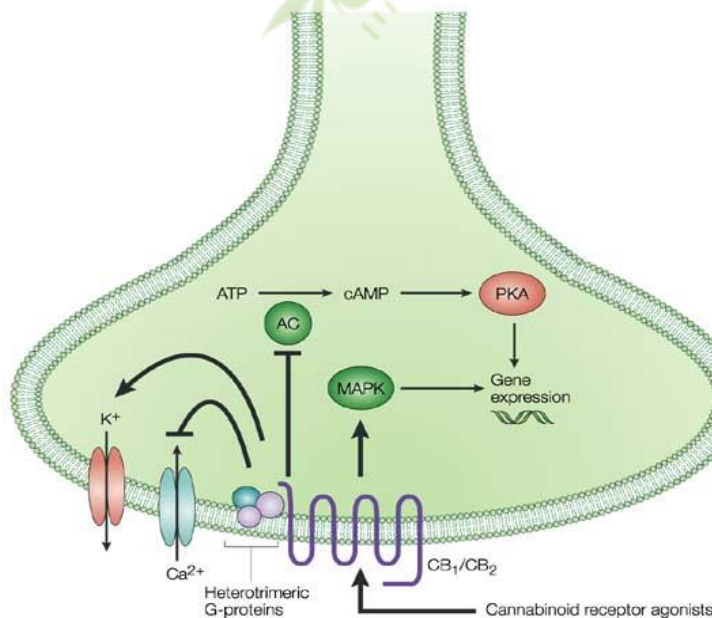
<http://www.isascientific.com/isa-rd/cannabidiol>

עמוד 29 מתוך 134	עדכון 1: ינואר 2017 עדכון 2: דצמבר 2017	מספר הנוהל: 154	תאריך: יולי 2016
------------------	--	-----------------	------------------

6. מנגנון הפעולה של הפיטו-קנבינואידים ברמת התא

הקולטנים (רצפטורים) הקנבינואידיים (CBR) מופעלים על ידי קנבינואידים בין אם אנדוגניים, סינתטיים או ממקור צימחי (פיטו-קנבינואידים). הפיטו-קנבינואידים נקשרים לקולטנים של המערכת האנדוקנבינואידית CB1 ו-CB2, המשתייכים למשפחת קולטנים המצומדים לחלבונים קושרי GTP (GPCR). ניתן לומר בכלליות כי הפעלת ה-CBR גורמת בעיקר לעיכוב של האנזים אדילאט ציקלאז (ובעקבות כך לעיכוב ביצירת מולקולת השליח השניוני cAMP), אך כיום ישנם עדויות כי לאחר ההיקשרות והפעלה של CBR מופעלים מגוון רחב יותר של מסלולי העברת אותות (intracellular signal transduction) באופן תלוי בסוג הפיטו-קנבינואיד, בריכוזו ובעוד גורמים נוספים.

הקולטנים הקנבינואידיים במערכת העצבים ממוקמים על הממברנה הפרה-סינפטית. ברמה התאית בעקבות הקשירה לקולטני המערכת האנדוקנבינואידית והפעלתם, נוצר באופן קונבינציונלי אפקט מדכא של פעילות אדילאט ציקלאז הממשיך ומשפיע בהתאמה על רמת cAMP, פעילות תעלות סידן ואשלגן תלויות מתח, רמות שחרור נוירורנסמיטרים ואשר לבסוף מתבטא בהשפעות פיזיולוגיות מערכתיות כגון שיכוך כאב, דיכוי דלקתי ועוד.



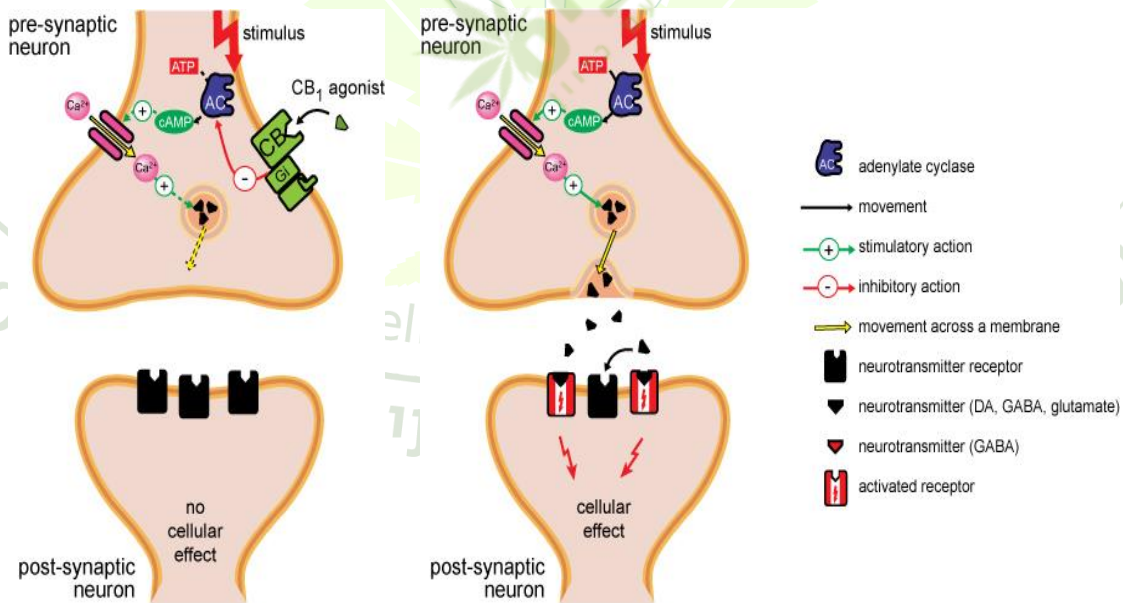
<http://www.nature.com/nrd/journal/v3/n9/images/nrd1495-f3.jpg>

עמוד 30 מתוך 134	עדכון 1: ינואר 2017 עדכון 2: דצמבר 2017	מספר הנוהל: 154	תאריך: יולי 2016
------------------	--	-----------------	------------------

מחקרים שעסקו במכניזם המולקולרי בו מושרים שינויים במתח הממברנה הקשורים לקולטן CB₁, הראו כי קשירת אגוניסטים לקולטן זה והפעלתו גורמת לירידה בשטף הסידן על ידי חסימת הפעילות של תעלות סידן תלויות מתח. בנוסף להשפעה על תעלות הסידן, הפעלה של CBR מסוג Gi/o-1 ו-Gs שהם שני סוגי הקולטנים העיקריים של ה-GPCR הקנינואידיים, השפיעו גם על פעילות תעלות אשלגן. מחקרים אף הראו שהפעלת CB₁ מאיצות באופן ספציפי שטף של יוני אשלגן דרך משפחה של תעלות יוני סידן הקרויות GIRKs. במערכת העצבים המרכזית

הרצפטורים של CB₁ משפיעים על האקסיטביליות העצבית באמצעות הפחתה של הסיגנל הסינפטי. המכניזם הידוע כ- presynaptic inhibition, מתרחש כאשר עצב פוסט-סינפטי משחרר אנדו-קנינואידיים בהעברה רטרוגרדית, הנקשרים ל-CBR בטרמינל הפרה-סינפטי. במצב זה CB₁ גורמים לירידה בשחרור הנוירורנסמיטר, כך שכתוצאה אקסיטציה בעצב הפרה-סינפטי גורמת לאפקט מופחת בעצב הפוסט-סינפטי. ככל הנראה ישנם עוד מגוונים סיגנל תוך תאי נוספים הפועלים בתיווך של הפעלת רצפטורים קנינואידיים אשר עדיין נחקרים.

Regulatory effects of cannabinoids Vs. Normal neurotransmission:

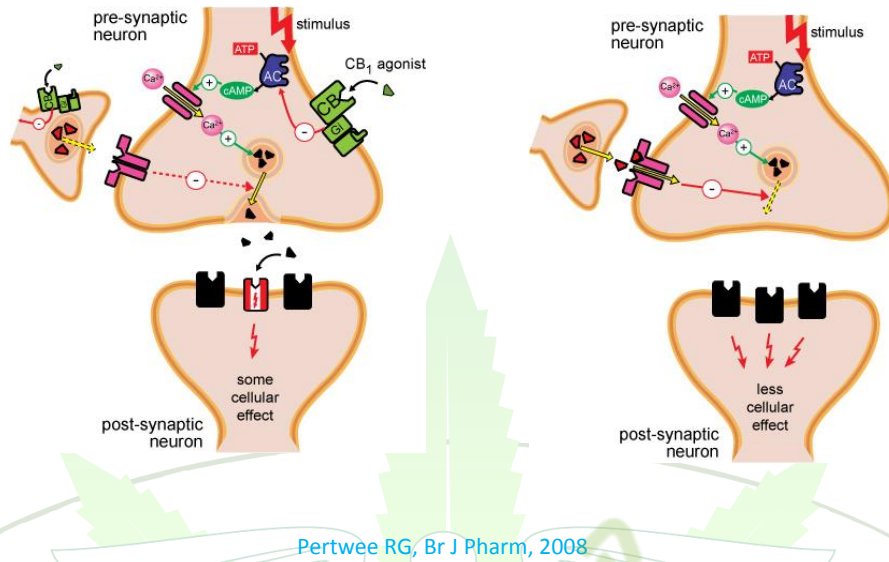


Pertwee RG, Br J Pharm, 2008

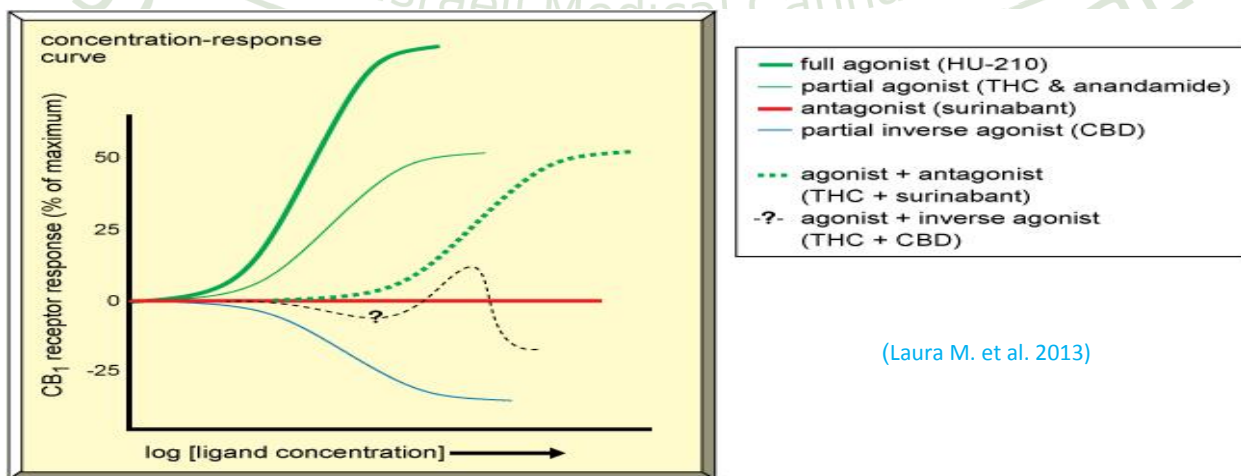
IMC-GCP קנביס רפואי – חוברת מידע ומדריך רפואי (טיוטה)

עמוד 31 מתוך 134	עדכון 1: ינואר 2017 עדכון 2: דצמבר 2017	מספר הנוהל: 154	תאריך: יולי 2016
------------------	--	-----------------	------------------

Regulatory effects of cannabinoids Vs. Normal neurotransmission in a network:



בבחינת האפיניות של הפיטוקנבינואידים ל- CB1, נמצא כי THC הינו אגוניסט חלקי של הקולטנים CB1 ו-CB2, אך האפיניות שלו ל- CB1 המצוי בעיקר ב-CNS גבוהה פי 10, מה שיכול להסביר את השפעתו הפסיכוגנית. לעומת זאת CBD הוא אנטגוניסט של CB1 ו-CB2 ועם אפיניות גבוהה יותר ל- CB2 המצוי בעיקר בפריפריה, בין היתר על תאי מערכת החיסון, מה שיכול להסביר את פעילותו האנטי דלקתית. כמו כן, ככל הנראה פעילותו של CBD כאנטגוניסט של CB1 אחראית להשפעתו הממתנת על ההשפעות הפסיכואקטיביות של THC. הפיטו-קנבינואיד CBN הינו תוצר פירוק של THC, ובדומה לו מהווה אגוניסט של שני הקולטנים אך באפיניות גבוהה יותר ל- CB2 ועם סה"כ אפיניות נמוכה בהרבה מזו של THC.





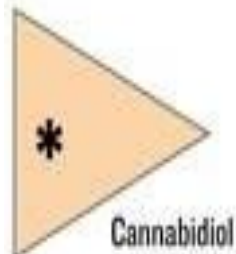
IMC-GCP קנביס רפואי – חוברת מידע ומדריך רפואי (טיוטה)

עמוד 32 מתוך 134	עדכון 1: ינואר 2017 עדכון 2: דצמבר 2017	מספר הנוהל: 154	תאריך: יולי 2016
------------------	--	-----------------	------------------

קולטני המערכת האנדוקנבינואידית:

Because chemical compounds in marijuana fit like keys into receptors on cells all over the human body. Those receptors control processes ranging from pain and thought to inflammation and the immune system. The receptors are there because they also serve as keyholes to chemicals produced within the human body.

Compounds found in marijuana that fit into chemical receptors in the human body



* CDB does not directly "fit" the keyhole in the CB1 and CB2 receptors. But it has powerful indirect effects still being studied.

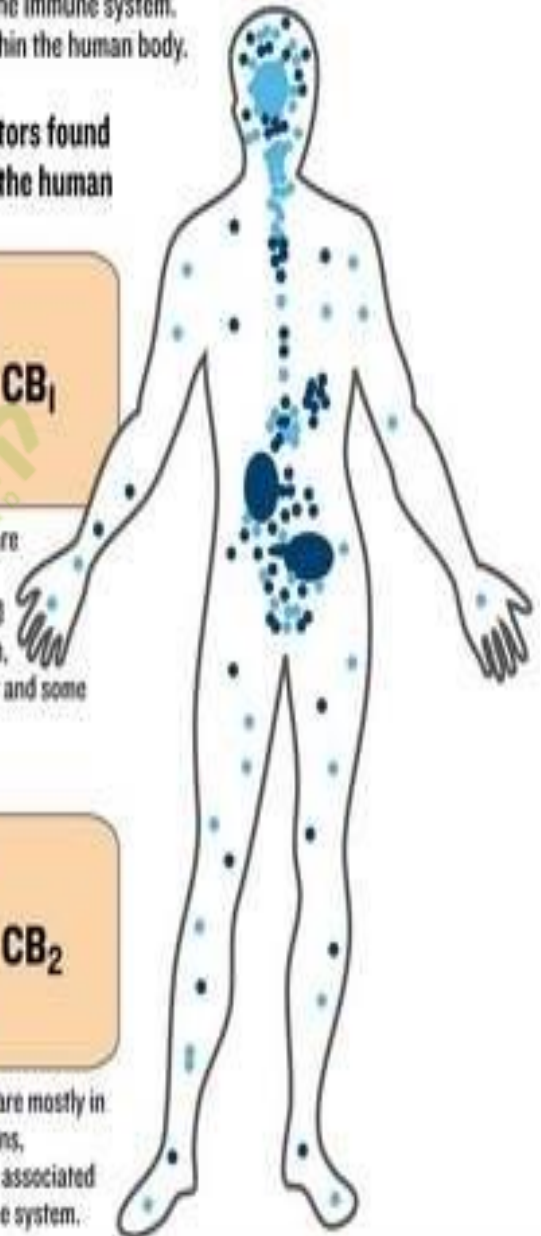
Cannabinoid receptors found on cell surfaces in the human body



CB1 receptors are concentrated in brain, central nervous system, but also nerves and some other organs.



CB2 receptors are mostly in peripheral organs, especially cells associated with the immune system.



<http://seed2cure.org/resources/introduction-to-the-endocannabinoid-system>



עמוד 33 מתוך 134	עדכון 1: ינואר 2017 עדכון 2: דצמבר 2017	מספר הנוהל: 154	תאריך: יולי 2016
------------------	--	-----------------	------------------

7. פרמקוקינטיקה - דרכי מתן של קנביס רפואי וספיגה, פיזור, מטבוליזם ופינוי מהגוף של THC

"מוצרי הקנביס" המאושרים לשימוש בישראל כפי שמפורט בפרק 10, מיועדים ומותאמים למתן פרמקולוגי שונה. לכל תצורת מתן ישנו פרופיל פרמקוקינטי ייחודי בהתאם לצרכי המטופל, אשר שונה ברמות הספיגה למחזור הדם ובזמינות הביולוגית של החומרים הפעילים בקנביס.

1. תפרחות קנביס מיובשות - מיועדות למתן שאיפתי באמצעות גליליות (כסיגריות) או באמצעות מכשיר אינהלציה. במתן שאיפתי החומרים הפעילים נספגים דרך הריאות אל מחזור הדם באופן מהיר ביותר.
2. מיצוי שמן קנביס (מהול בשמן) - מיועד למתן תת-לשוני, בו החומרים הפעילים נספגים מריירת הפה ישירות למחזור הדם ובכך פוסחים על הפירוק במערכת העיכול ובכבד.
3. עוגיות קנביס לילדים בלבד* - מיועדות למתן אורלי, בו ספיגת החומרים הפעילים נספגים אל מחזור הדם הינה דרך מערכת העיכול.

נכון לעת הזו, עיקר הידע המחקרי שהצטבר לגבי הפרופיל הפרמקוקינטי של הפיטו-קנבינואידים בגוף האדם, הוא עבור THC. הקנבינואיד השני מבחינת הידע המחקרי שהצטבר הוא CBD, אשר גם עבורו כמו עבור יתר הפיטו-קנבינואידים, הידע הוא מינורי ביחס ל- THC. הנתונים והערכים הפרמקוקינטיים המופיעים בחוברת זו נלקחו ממספר מקורות בספרות המדעית, יש להתייחס לנתונים וערכים אלו כערכי טווח אשר עשויים להתעדכן ברמת דיוק גבוהה יותר, ככל שמידע מחקרי יתווסף.

התהליכים הפרמקוקינטיים הם דינמיים ועשויים להשתנות לאורך הזמן וכמו כן עשויים להיות מושפעים מתכיפות ועוצמת השימוש בקנביס. בנוסף חשוב לזכור כי הכימיה של צמח הקנביס הרבה יותר מורכבת מזו של THC בלבד. השפעות שונות ונוספות עשויות להיראות, בהינתן נוכחותם של קנבינואידים וכימיקלים נוספים בצמח. בקנביס ידוע על לפחות עוד שמונה עשרה קבוצות שונות של כימיקלים, ביניהם תרכובות חנקניות, חומצות אמינו, פחמימנים, פחמימות, טרפנים וחומצות שומן פשוטות, אשר ככל הנראה תורמות גם לתכונות הפרמקולוגיות והטוקסיקולוגיות של הקנביס.

הפרמקוקינטיקה של הפיטו-קנבינואידים כוללת בתוכה מספר תהליכים:

1. תהליך ספיגה למחזור הדם בכל אחת מדרכי המתן שפורטו לעיל.
2. תהליך פיזור הקנבינואידים שנספגו לאיברי ורקמות הגוף.
3. תהליכי מטבוליזם המתרחשים בכבד ובמזורים אחרים בגוף.
4. תהליכי פינוי דרך הצואה, השתן, הזיעה, נוזלי הרוק ומזיקי השיער.



IMC-GCP קנביס רפואי – חוברת מידע ומדריך רפואי (טיוטה)

עמוד 34 מתוך 134	עדכון 1: ינואר 2017 עדכון 2: דצמבר 2017	מספר הנוהל: 154	תאריך: יולי 2016
------------------	--	-----------------	------------------

ספיגת הפיטו-קנבינואידים למחזור הדם

מתן שאיפתי

דרך המתן והפורמולציה של "מוצר הקנביס" קובעים במידה רבה את קצב ומידת הספיגה של החומרים הפעילים למחזור הדם. עישון היא הדרך המקובלת כיום למתן שאיפתי של קנביס, אשר מספקת שיטה יעילה ומהירה לספיגה סיסטמית של החומרים הפעילים בקנביס מהריאות למחזור הדם ולמוח. החשיפה הכמעט מידית למערכת העצבים המרכזית (CNS) ותחושת ההנאה האינטנסיבית הנגרמת עלולות לתרום לאפקט התמכרותי. במחקר השוואתי נצפה כי קצב הספיגה של THC בדם לאחר עישון נמוך רק במעט לעומת מתן תוך ורידי.

מבחינת שיעור הספיגה, לא דווח עד כה על שוני משמעותי בין מתן שאיפתי באמצעות עישון לבין מתן שאיפתי באמצעות מכשיר אינהלציה, כן שהספיגה בכל אחד מאלה מתבצעת דרך תאי האפיתל האלוויאוליים ישירות לכלי הדם. בבחינת הפרופיל הפרמקוקינטי של THC לאחר מתן שאיפתי באמצעות עישון, נראה כי הזמינות הביולוגית (Bioavailability) נעה בין 2% - 56%. השונות הגבוהה נובעת מפרמטרים בין הנבדקים וגם מפרמטרים של הנבדק עצמו, ביניהם: טמפ' ומשך חימום הקנביס, פרקי הזמן בין שאיפה לשאיפה, מספר השאיפות, אורך השאיפה וסיבולת הריאה של המטופל.



Table III. Systemic bioavailability of Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC)

Subjects	Systemic bioavailability (%)		Formulation
	average	range	
Inhalational			
9 heavy users	23 ± 6	6–56	Marijuana cigarette
9 light users	10 ± 7	2–22	Marijuana cigarette
5 heavy users	27 ± 10	16–39	Marijuana cigarette
4 light users	14 ± 1	13–14	Marijuana cigarette
11 frequent or infrequent users	18 ± 6	8–24	THC in cigarette

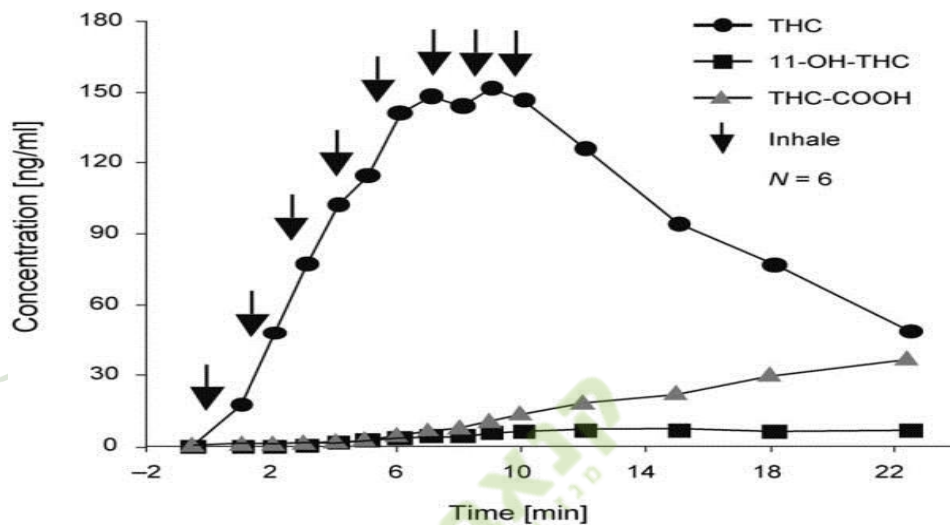
Grotenhermen, 2003



IMC-GCP קנביס רפואי – חוברת מידע ומדריך רפואי (טיוטה)

עמוד 35 מתוך 134	עדכון 1: ינואר 2017 עדכון 2: דצמבר 2017	מספר הנוהל: 154	תאריך: יולי 2016
------------------	--	-----------------	------------------

קצב המטבוליטים הנוצרים מ- THC בכבד, הינו איטי מאוד וריכוזי השיא שלהם נמוכים יחסית. הריכוז המקסימלי של THC בפלסמה, מופיע לאחר 8-12 דקות בזמן עישון סיגריית קנביס.



Marilyn, Huestis et al 2007

בגרף הנ"ל ניתן לראות את הריכוזים הממוצעים של THC והמטבוליטים שלו בזמן ולאחר עישון סיגריית קנביס יחידה המכילה 3.55% THC. החיצים בגרף מצביעים על זמן שבו נלקחה שאיפה מסיגריית הקנביס. ריכוז השיא נצפה לאחר 9 דקות בממוצע, טרם נלקחה השאיפה האחרונה בזמן 9.8 דקות. במחקר זה נוטרלו פרמטרים רבים התורמים לשונות כגון מספר שאיפות ואורך השאיפה, אך עדיין פרמטרים רבים כגון הבדלים בעומק הנשימה של כל מטופל תרמו לשונות. נתונים פרמקוקינטיים נוספים של THC לאחר עישון קנביס:

- זמן מחצית לפיזור (T_{1/2} distribution): 15-30 דקות
- זמן מחצית החיים הטרמינלי (T_{1/2} elimination): 25-36 שעות

הזמינות הביולוגית של הקנבידיול - CBD לאחר עישון, במעט המחקרים אשר בחנו זאת, נעה בין 11% ל- 45%. נוכחות ה- CBD בפלסמת הדם עלולה לעכב את המטבוליזם של THC (הנעשה על ידי CYP450) ובכך להשפיע על רמות ה- THC וקנבינואידים אחרים.



IMC-GCP קנביס רפואי – חוברת מידע ומדריך רפואי (טיוטה)

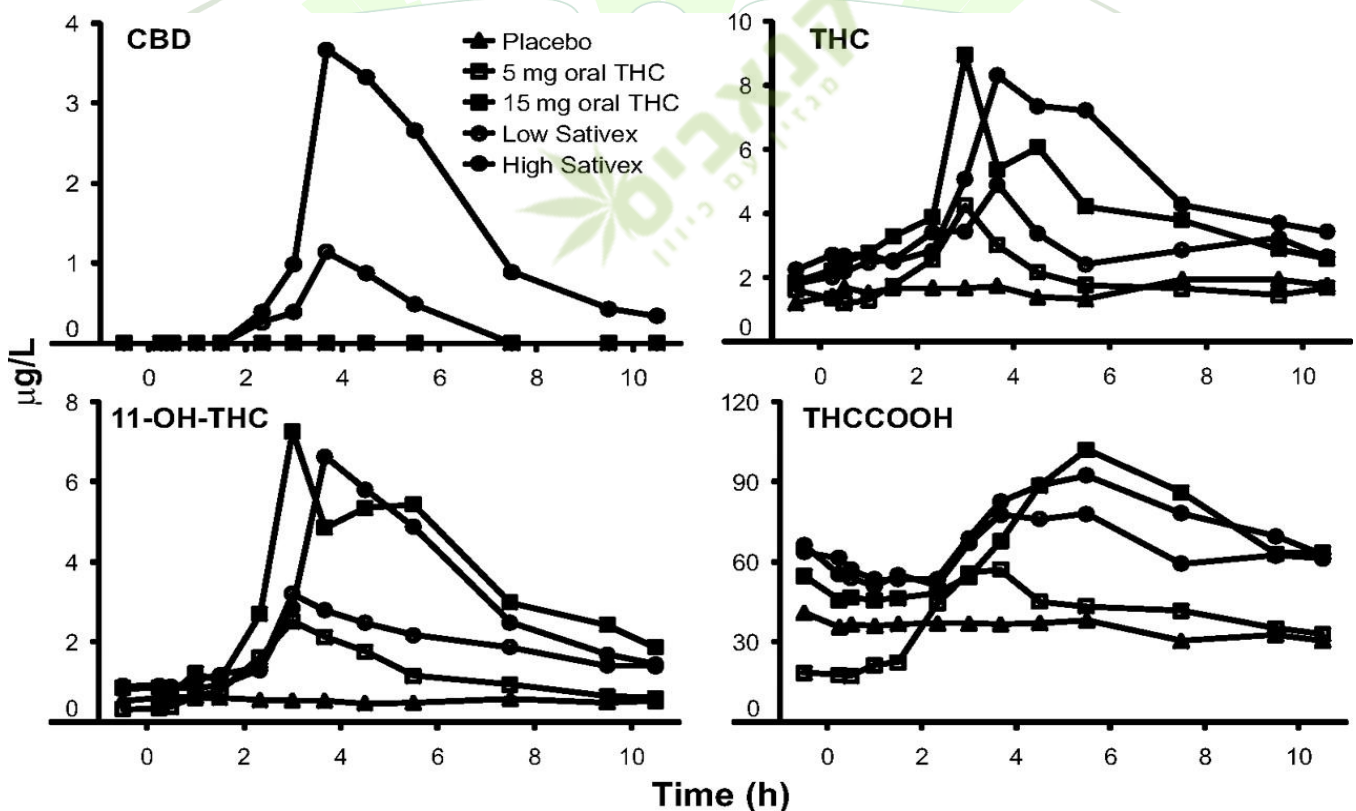
עמוד 36 מתוך 134	עדכון 1: ינואר 2017 עדכון 2: דצמבר 2017	מספר הנוהל: 154	תאריך: יולי 2016
------------------	--	-----------------	------------------

מתן תת לשוני

היתרון העיקרי במתן תת לשוני הוא היכולת לשליטה גבוהה בתהליך המינון והטיטורציה העצמית ביחס למתן שאיפתי ומתן אורלי. יתרון נוסף הוא בכך שבמתן תת לשוני החומרים הפעילים נספגים ישירות למחזור הדם ולא עוברים דרך מערכת העיכול, ובכך פוסחים על "אפקט המעבר הראשון" בכבד.

המידע הפרמקוקינטי עבור מתן תת לשוני של קנביס לא רב. הידע הקיים מתבסס בעיקרו על מחקרים שנעשו במוצר Sativex™ המאושר בקנדה לטיפול בכאב נוירופתי המקושר ל-MS ומורכב מרמות כמעט זהות של THC ו-CBD.

במחקר של Karschner and co workers (2011) נמצא כי מידת הספיגה של THC דומה וכמעט זהה בין מתן תת לשוני לבין מתן אורלי והינה 10-20%.



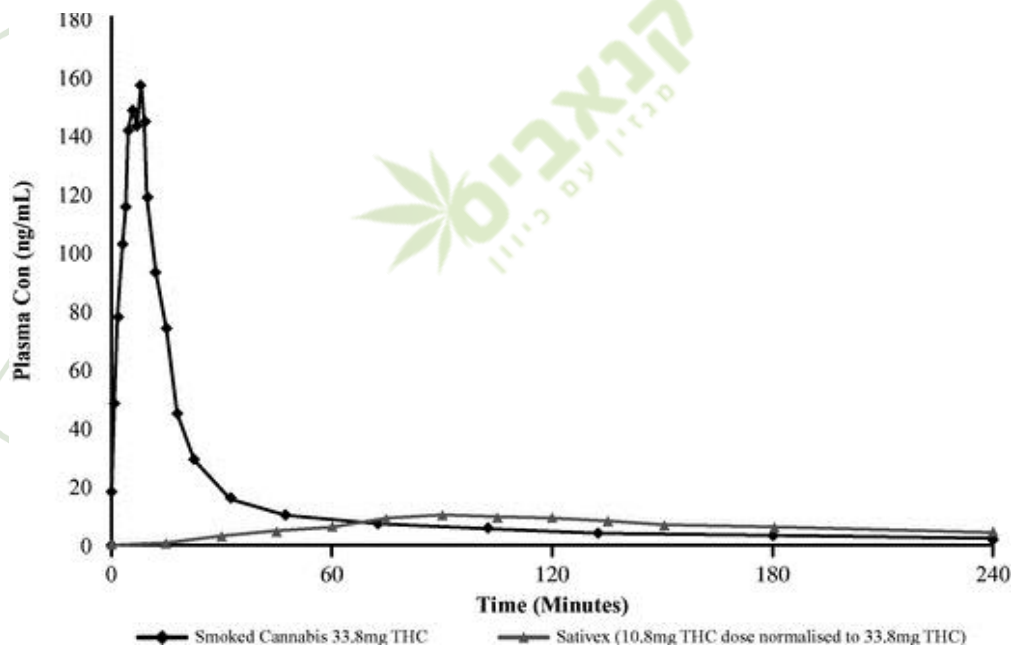
Karschner et al. 2011



IMC-GCP קנביס רפואי – חוברת מידע ומדריך רפואי (טיוטה)

עמוד 37 מתוך 134	עדכון 1: ינואר 2017 עדכון 2: דצמבר 2017	מספר הנוהל: 154	תאריך: יולי 2016
------------------	--	-----------------	------------------

מחקר נוסף אשר בדק את הפרמקוקינטיקה של THC, 11-OH-THC ו-CBD לאחר מתן תת לשוני של THC ו-CBD, 10 מ"ג מכל אחד, רמות הניתנות לאבחנה במחזור הדם של כל אחד משלושת האנליטים נצפו כ-30 דקות לאחר המתן עם ריכוז גבוה יותר של THC משל CBD. לאחר 45 דקות ריכוזו של 11-OH-THC בדם עלה על זה של THC. ממוצע ריכוז השיא המקסימלי של THC היה עד 5ng/ml, של 11-OH-THC היה עד 2ng/ml ושל CBD היה עד 7ng/ml. בניסוי זה נראתה שונות גבוהה בין מתן אחד למשנהו באותו מטופל ובין המטופלים. בהשוואה בין מתן Sativex™ לבין עישון קנביס, ניתן לראות כי קצב הספיגה וריכוז השיא של THC נמוכים באופן משמעותי במתן תת לשוני לעומת מתן שאיפתי.



Huestis et al. 1992, Huestis et al 2009



IMC-GCP קנביס רפואי – חוברת מידע ומדריך רפואי (טייטה)

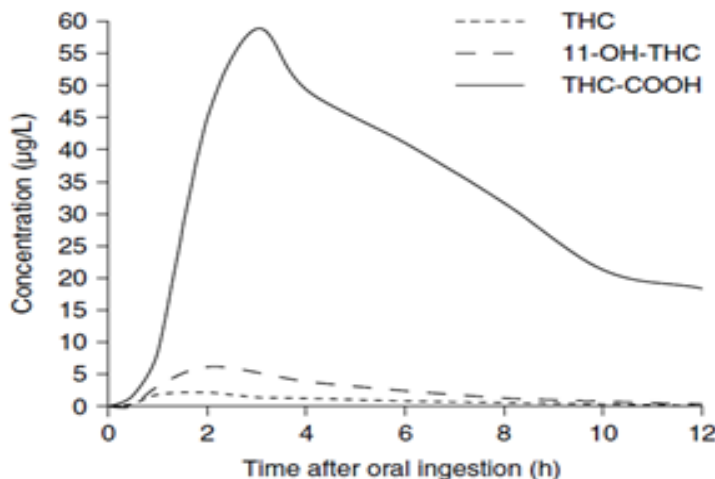
עמוד 38 מתוך 134	עדכון 1: ינואר 2017 עדכון 2: דצמבר 2017	מספר הנוהל: 154	תאריך: יולי 2016
------------------	--	-----------------	------------------

מתן אורלי

במחקר שערך השוואה בין מתן שאיפתי לבין מתן אורלי של THC, נצפה כי קצב הספיגה והזמינות הביולוגית של THC במתן אורלי נמוכה בהרבה מזו של מתן שאיפתי ונעה בין 2% עד 20% ועם שונות גבוהה יותר בין המטופלים. ניתן להעריך כי הזמינות הביולוגית היא כ- 1/3 מזה של מתן שאיפתי. חלק נכבד מהבדל ניכר זה נובע ממטבוליזם אקסטנסיבי המתרחש בכבד. על מנת להעריך את הפרופיל הפרמקוקינטי של THC במתן אורלי חשוב לשקלל את רמות שלושת המטבוליטים: THC, THC-COOH ו-11-OH-THC יחד.

Table III. Systemic bioavailability of Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC)

Subjects	Systemic bioavailability (%)		Formulation
	average	range	
Oral			
11 frequent or infrequent users	6 ± 3	4–12	THC in chocolate cookie
6 men, 6 women	10-20		THC in sesame oil
7 men, 10 women	7 ± 3	2–14	THC in sesame oil

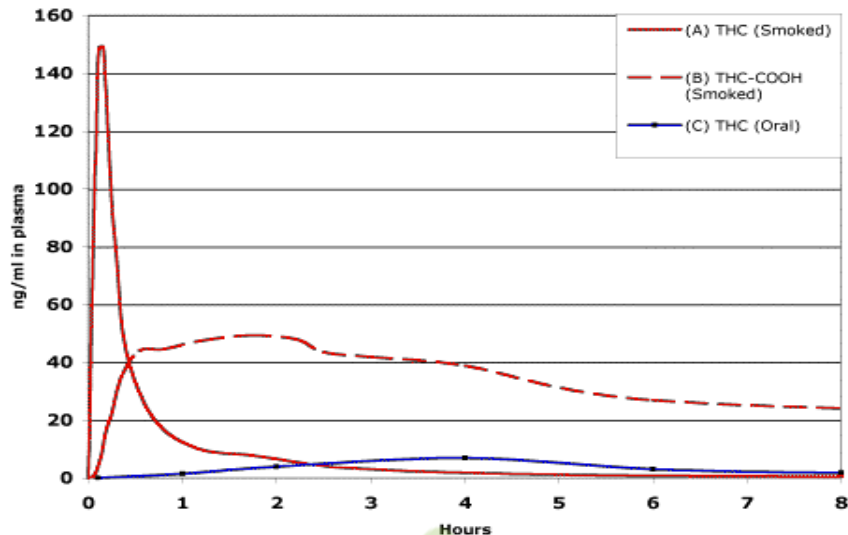


Grotenhermen, 2003



IMC-GCP קנביס רפואי – חוברת מידע ומדריך רפואי (טיוטה)

עמוד 39 מתוך 134	עדכון 1: ינואר 2017 עדכון 2: דצמבר 2017	מספר הנוהל: 154	תאריך: יולי 2016
------------------	--	-----------------	------------------



Huestis et al. 1992

Law et al. 1984

הפרופיל הפרמקוקינטי של THC לאחר מתן אורלי:

- זמינות ביולוגית (Bioavailability): 2% - 20%
- זמן מחצית לספיגה למחזור הדם (T1/2 absorption): 1-3 שעות
- זמן מחצית לפיזור (T1/2 distribution): 3.8 שעות
- זמן מחצית החיים הטרמינלי (T1/2 elimination): כ- 25 שעות

מחקרים אשר בוצעו בתכשיר למתן אורלי המכיל THC ו-CBD, הראו שהספיגה והזמינות הביולוגית של שני הקנבינואידים בנפרד דומות. ריכוזם בדם עולה בהדרגה עד לריכוז מקסימלי כ-45 דקות עד שעתיים לאחר המתן, בתלות צריכה עם מזון או ללא ותוך הבדלי שונות פיזיולוגיים בין המטופלים.

בטבלה הבאה המרכזת את הנתונים הקיימים בספרות המדעית בנוגע לפרמקוקינטיקה של THC סוכמו הנתונים הפרמקוקינטיים של פרופיל ספיגת THC בדרכי מתן שונות. שורה 1 מתייחסת למתן תת לשוני, שורה 2 למתן אורומוקוסלי (דרך רירית הפה), שורות 3, 4 למתן אורלי ושורה 5 למתן שאיפתי, כל הנתונים מנורמלים למינון של 10.8 THC.

מתן שאיפתי בעישון מאופיין בספיגה מהירה והגעה לריכוז שיא הגבוה ביותר, באופן יחסי בזמן קצר. לעומת זאת, מתן תת לשוני ומתן אורלי מאופיינים בספיגה איטית יותר והגעה לריכוז שיא נמוכים יותר במרווחי זמן ארוכים יותר.



IMC-GCP קנביס רפואי – חוברת מידע ומדריך רפואי (טיוטה)

עמוד 40 מתוך 134	עדכון 1: ינואר 2017 עדכון 2: דצמבר 2017	מספר הנוהל: 154	תאריך: יולי 2016
------------------	--	-----------------	------------------

ערכי ה-AUC (Area Under Curve) הינם ערכי השטח שמתחת לעקומת ריכוז החומר הפעיל שבפלסמה כפונקציה של הזמן שחלף מרגע המתן. ערך זה מבטא את מידת החשיפה בגוף (plasma exposure) לחומר הפעיל (AUC אינו אפקט).

ניתן לראות מסכימות הערכים של AUC עבור THC ו-11-OH-THC בדרכי המתן השונות, כי מידת החשיפה בגוף לחומרים הפעילים נמוכה יותר במתן שאיפתי מאשר במתן תת לשוני ובמתן אורלי.

	THC		11-OH-THC		THC + 11-OH-THC
	C _{max} (µg/L) ⁶	AUC ^{1,6} (µg/L*min)	C _{max} (µg/L) ⁶	AUC ^{1,6} (µg/L*min)	AUC ^{1,6} (µg/L*min)
Sativex ² (spray under the tongue) (49)	5.13	749	5.77	1409	2158
Sativex ² (spray inside the cheek) (49)	5.58	696	5.68	1197	1893
Marinol ³ (dronabinol, capsule) (50)	6.22	580	7.51	1545	2125
Cannabis extract in oil capsule ⁴ (30)	4.04	450	4.89	1003	1453
Smoked cannabis ⁵ (23)	26.3	748	1.39	153	901

¹ AUC, מייצג את השטח מתחת לעקומה של גרף ריכוזי THC ו-11-OH-THC בגוף האפקט כפונקציה של זמן.
² Sativex, מיצוי מצמח הקנאביס הניתן על ידי 4 מתזים לפה (10.8 mg THC, 10 mg CBD).
³ Marinol, מכיל דרונבינול הניתן בקפסולה (10 mg THC המיוצר בצורה סינתטית).
⁴ מיצוי מצמח הקנאביס הניתן בקפסולת שמן (10 mg THC, 5.4 mg CBD).
⁵ עישון קנאביס, 13.8 - 22 mg THC (בממוצע 18.2 mg).
⁶ כל הנתונים מנורמלים למינון של 10.8 mg THC מ"ג.

• הטבלה הוכנה בסיוע Panaxia

Huestis et al. 1992

Huestis et al 2009

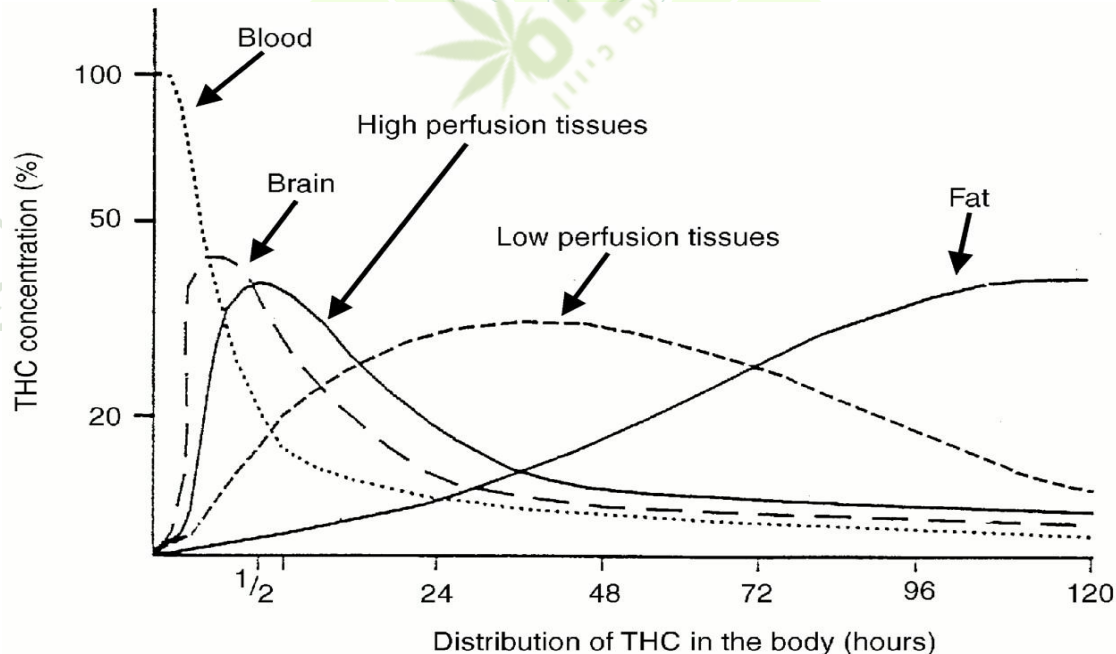
עמוד 41 מתוך 134	עדכון 1: ינואר 2017 עדכון 2: דצמבר 2017	מספר הנוהל: 154	תאריך: יולי 2016
------------------	--	-----------------	------------------

פיזור של THC לרקמות ואיברי הגוף:

ריכוזי THC בפלסמה יורדים במהירות בסיום הצריכה, בעקבות פיזור לרקמות בקצב שתלוי בזרימת הדם ובעקבות מטבולים המתרחש בכבד. נפח ההתפזרות (V) של THC הוא כ- 3.4 ליטר לק"ג.

כיוון שמדובר במולקולות ליפופיליות, הן בעלות יכולת לחדור את מחסום הדם-מוח ואף להצטבר ברקמות השומן. עם הצטברותם ברקמות השומן במשך הזמן, תבנית ההתפזרות שלהם משתנה והם משתחררים באיטיות בחזרה למחזור הדם. במחקר שנעשה בבע"ח לאחר מתן ורידי, נצפה כי רמות THC גבוהות יותר הגיעו לריאות מאשר לרקמות אחרות. במחקר נוסף, ניתן היה לראות רמות שיא של THC במוח 2-4 שעות לאחר מתן תוך שרירי.

במחקר שנעשה בחזירים, אשר להם הזריקו THC לתוך ה- jugular vein, במנה של 200 מ"ג לק"ג משקל גוף, נראה שבנקודות זמן שונות לאחר המתן היו רמות גבוהות של THC בריאות, בכליות, בכבד ובלב. ריכוזי ה- THC במוח, היה בערך כפול מהריכוז הכללי שלו בדם לאחר 30 דקות, עם רמות גבוהות יותר בצרבלום, בקורטקס האוקסיפיטלי והפרונטלי, הרמות הכי נמוכות נצפו במודולה אובלונגאטה.



Ashton, C. Heather. 2001



IMC-GCP קנביס רפואי – חוברת מידע ומדריך רפואי (טייטה)

עמוד 42 מתוך 134	עדכון 1: ינואר 2017 עדכון 2: דצמבר 2017	מספר הנוהל: 154	תאריך: יולי 2016
------------------	--	-----------------	------------------

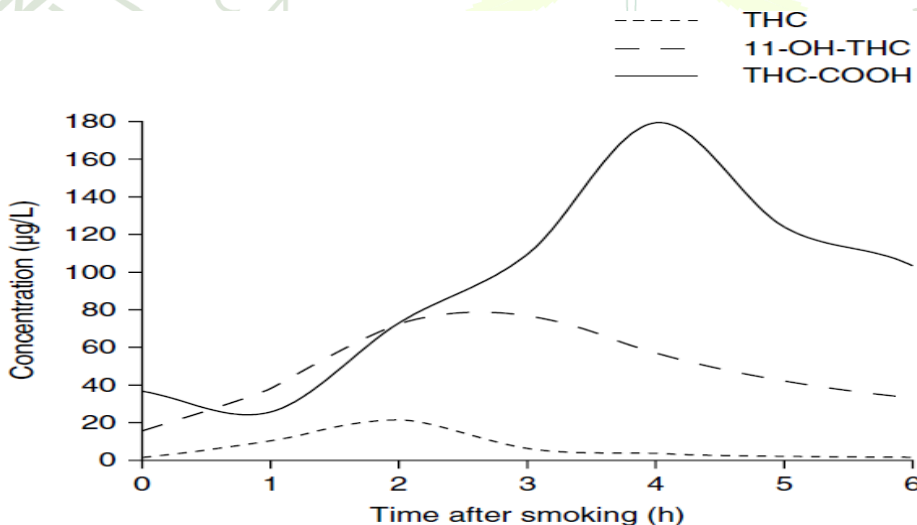
מטבוליזם של THC בכבד ו-"אפקט המעבר הראשון":

לאחר ספיגת THC למחזור הדם, הוא מתפזר לרקמות הגוף השונות ובין היתר גם לכבד ושם הוא עובר תהליך מטבוליזם ע"י ציטוכרום CYP-450. המטבוליט העיקרי של THC הינו 11-OH-THC, אשר עובר מטבוליזם שניוני למטבוליט THC-COOH.

במתן אורלי של קנביס וספיגה דרך מערכת העיכול, THC מגיע תחילה באופן ישיר לכבד (טרם הספיגה למחזור הדם הסיסטמי), שם מתרחש מטבוליזם ראשוני המכונה "אפקט המעבר הראשון". אפקט זה גורם לשיעור ספיגה נמוך ובהתאמה לרמות נמוכות של THC בפלסמה לאחר מתן אורלי באופן יחסי לאלו שלאחר דרכי המתן האחרות. למטבוליט הראשוני 11-OH-THC טווח פעילות פיסיוולוגית הדומה אך לא בהכרח זהה לזה של THC. הוא בעל פוטנטיות גבוהה יותר וחוצה את מחסום הדם-מוח יותר בקלות, ואילו למטבוליט השניוני THC-COOH, לא מיוחסת פעילות פסיכואקטיבית, אך ככל הנראה הוא משחק תפקיד בהשפעות האנלגסטיות והאנטי-דלקתיות של הקנבינואידים.

התפנות THC מהגוף:

תוך 5 ימים, 80-90% מה-THC מתפנה מהגוף, רובו בצורת המטבוליטים 11-OH-THC או THC-COOH. יותר מ-65% מופרש דרך הצואה ובערך כ-20% דרך השתן. המטבוליט העיקרי שניתן למצוא בשתן הוא THC-COOH החומצי כשהוא מוצמד ל-glucuronide, ואילו 11-OH-THC הינו המטבוליט העיקרי בצואה. ככל הידוע לעת הזו פינוי כלל הקנבינואידים ותוצרי הפירוק שלהם מתרחש עד כ-21 ימים לאחר הצריכה. בגרף מטה ניתן לראות את ממוצע הריכוזים של THC והמטבוליטים שלו בשתן כפונקציה של זמן לאחר עישון סיגריה אשר הכילה 27 מ"ג THC.



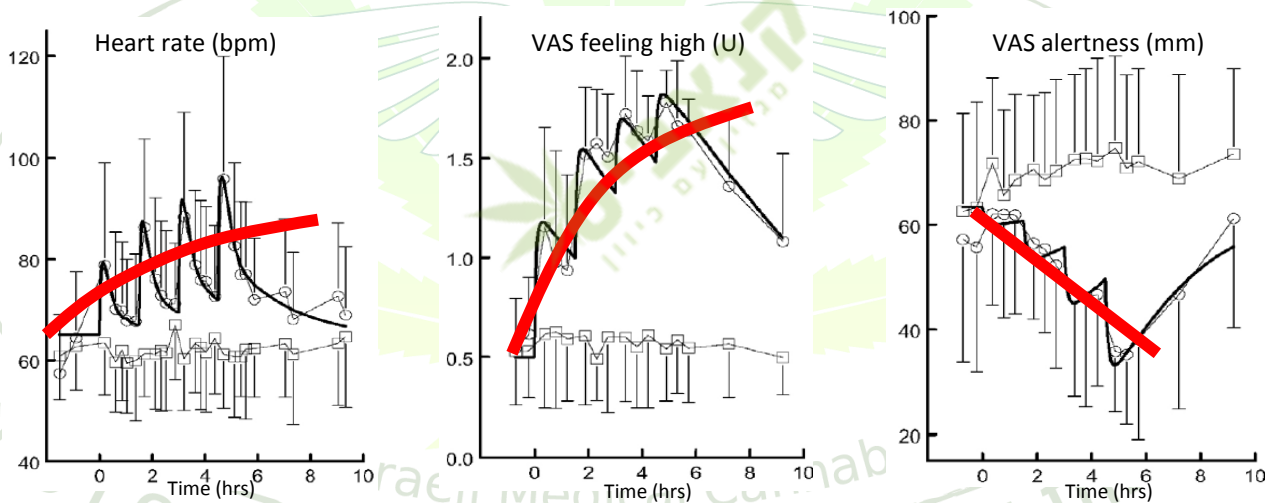
Grotenhermen, 2003

עמוד 43 מתוך 134	עדכון 1: ינואר 2017 עדכון 2: דצמבר 2017	מספר הנוהל: 154	תאריך: יולי 2016
------------------	--	-----------------	------------------

מודל פרמקוקינטי/פרמקודינמי של THC:

במאמר סקירה משנת 2009 אשר אסף מידע מ-165 מחקרים לגבי תגובת נבדקים בריאים ל-THC, נבחנו פרמטרים של תופעות פרמקודינמיות על מנת להעריך ביו-מרקרים ישירים להשפעת THC. הגרף מטה, אשר מסכם חלק מתוצאות הסקירה הנ"ל, מציג את ההשפעה של מתן THC בריכוזים עולים ובמרווחי זמן של שעה וחצי בין מתן למתן, על מדדים פרמקודינמיים כגון קצב הלב, ערנות ותחושת high. במחקר זה נצפתה תגובה קונסיסטנטית בין הנחקרים בבחינת ההשפעות שנבדקו:

- האצה בקצב לב (19bpm מעל למוצע)
- עלייה בתחושת ה-high של נחקרים
- ירידה בערנות הנחקרים
- עלייה בחוסר יציבות מוטורית



(Zuurman L. et al. 2009)

הפיטו-קנבינואיד THC יוצר השפעה במגוון רחב של דומיינים במערכת העצבים המרכזית. במינונים נמוכים של THC, נראה כי מתקבל אפקט מרגיע אשר מפחית את רמת הריכוז, המלווה בהיחלשות התגובה כפי שנצפה במבדקי CNS אחרים, אשר מצריכים מוטיבציה והשתתפות פעילה. במינונים גבוהים של THC, נראה כי השפעת הסם היא ממריצה יותר. תגובות סובייקטיביות הינן המדד הביולוגי (biomarker) האמין ביותר לצורך למידה של השפעת מתן קנבינואידים, בתוספת לעלייה בקצב הלב המשקפות את הפעילות ההשפעה הפריפריאלית של פעילות הקנבינואידים. פרמטרים אלו הינם ביומרקרים יעילים היכולים לשמש בעתיד מחקרים הבאים לבחון את ההשפעה של מינוני THC או קנבינואידים אגוניסטים אחרים על ה-CNS.



IMC-GCP קנביס רפואי – חוברת מידע ומדריך רפואי (טיוטה)

עמוד 44 מתוך 134	עדכון 1: ינואר 2017 עדכון 2: דצמבר 2017	מספר הנוהל: 154	תאריך: יולי 2016
------------------	--	-----------------	------------------

8. תופעות לוואי ואינטראקציות עיקריות

צריכה של קנביס עלולה לגרום לתופעות לוואי המתחלקות לתופעות פיזיולוגיות כגון סחרחורת, דופק לא יציב (מואץ או איטי), ירידה בלחץ דם וברמת הסוכר בדם, תיאבון מוגבר, אדמומיות בעיניים, כאבי ראש, כאבי בטן, עייפות, קואורדינאציה לקויה, חוסר יציבות ויובש באברים ריריים כמו עיניים ופה וכן השפעות קוגניטיביות כמו: איבוד זיכרונות בטווח הקצר, פגיעה בקו מחשבה רצוף ושינויים בתפיסת הזמן והמרחב. תופעות אלו חולפות בדרך כלל זמן קצר לאחר ההסתגלות למוצר. כשקנביס ניטל במתן אוראלי, תופעות הלוואי עלולות להימשך עד 72 שעות לאחר נטילת המוצר. שימוש קבוע בכמויות גבוהות, עלול להוביל לפגיעה ביכולות הקוגניטיביות.

תופעות לוואי הנובעות בדרך כלל ממינון יתר, המחייבות התייחסות מיוחדת:

עילפון, שינויים גדולים בלחץ הדם, בדופק, ברמת הסוכר בדם או בקצב הנשימה. מינון גבוה של החומר עשוי במקרים מסוימים, אצל אנשים בעלי נטייה מוקדמת, לגרום להתפרצות זמנית של מצבים פסיכוטיים, חרדה או הלוצינציות.

אינטראקציות פוטנציאליות של קנביס עם תרופות אחרות:

מידע מבוסס על פוטנציאל האינטראקציות של קנביס עם תרופות אחרות מועט מאוד, מאותן הסיבות לדלות המחקר והתיעוד הקליני של השפעתו עד היום. יחד עם זאת, מגוון האפקטים הפרמקולוגיים של קנביס והיותו סובסטרט של מגוון איזואנזימים, מנבא פוטנציאל נרחב הן של אינטראקציות פרמקודינמיות והן של אינטראקציות פרמקוקינטיביות עם תרופות אחרות.

אינטראקציות פרמקודינמיות:

האפקטים המועילים, או לחילופין תופעות הלוואי, יכולים להתגבר בלקיחה בו-זמנית של תרופות אחרות עם אפקטים דומים, בתלות באחוז וביחס בין הקנבינואידים השונים שבתכשיר הקנביס ובמינון של התרופות האחרות. בין האפקטים המשמעותיים שיכולים להתחזק יש לציין: סדציה, הרגשה עילאית (אופוריה), סחרחורת, אטקסיה, טכיקרדיה, ירידה בלחץ הדם, ירידה בגלוקוז, יובש בפה או בעיניים, חרדה, פרנויה, ירידה בערנות, עייפות, ירידה קוגניטיבית, עלייה בתיאבון. יש לפיכך להיזהר או להימנע ממתן קנביס עם התרופות הבאות:

תרופות היפוגליקמיות – ייתכנו ירידת יתר בערכי הגלוקוז בדם וצורך בהתאמת מינון עם התחלת או שינוי הטיפול בקנביס.

תרופות להורדת לחץ דם – ייתכנו ירידת יתר בערכי לחץ הדם וצורך בהתאמת מינון.



IMC-GCP קנביס רפואי – חוברת מידע ומדריך רפואי (טיוטה)

עמוד 45 מתוך 134	עדכון 1: ינואר 2017 עדכון 2: דצמבר 2017	מספר הנוהל: 154	תאריך: יולי 2016
------------------	--	-----------------	------------------

תרופות בעלות אפקט סימפטומטי - (כולל תכשירים לטיפול מקומי בעין או באף שהינם בעלי פוטנציאל של ספיגה סיסטמית) – ייתכנו עלייה באפשרות להופעת טכיקרדיה או לעלייה בלחץ הדם.
 מדכאי מערכת CNS - (למשל תרופות להפרעות שינה, להרגעה, אלכוהול, אופיאטים) – ייתכנו חיזוקן של תחושות סדציה, סחרחורת, אטקסיה, אובדן שיווי משקל וסכנת נפילה, עלייה בסיכון בנהיגה ובהפעלת מכונה מסוכנת. עם אופיאטים תיתכן גם עלייה בסיכון לדיכוי הנשימה.
 תרופות עם אפקט מרפה שירים - (למשל בנוודיאזפינים) – ייתכנו עלייה בחולשת השריר ובסיכון לנפילה.
 תרופות עם אפקטים אנטיכולינרגיים - (למשל נוגדי דכאון טריציקליים, נוגדי היסטמין שבשימוש נגד אלרגיה) – ייתכנו עלייה בפוטנציאל להופעת טכיקרדיה, סחרחורת.

אינטראקציות פרמקוקינטיות:

קנביס עובר מטבוליזם על ידי מספר אנזימי מערכת CYP450 היכולים להיות מושפעים מתרופות אחרות שהן בעלות פוטנציאל של אינהיביציה (הפחתת פירוק והגברת האפקט של קנביס) או של אינדוקציה (הגברת פירוק והפחתת האפקט של קנביס). האנזימים הללו הינם: CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 ואילו האנזים - CYP1A2 מושפע מקנביס ועם התקשרותו אליו יכול לעודד פירוק של תרופות אחרות. יש לזכור שלחלק מהמטבוליטים של קנביס קיים גם אפקט פרמקולוגי משלהם, כך שעיכוב או עידוד יצירתם יכול גם להוביל לתוצאה אחרת ולא צפויה של האינטראקציות, הנתונה גם בנוסף לכך להשפעה של שונות גנטית פוטנציאלית.

:CYP3A4

אנזים זה מעורב במטבוליזם הן של THC והן של CBD. במחקר שתועד באנגליה ב-2014, rifampin (מעודד קלאסי של 3A4) הפחית את ריכוזיו של THC ב-40% ואת ריכוזיו של CBD ב-20%. באותו המחקר, ketoconazole (מעכב קלאסי של 3A4) העלה את ריכוזי THC ב-20%. ניתן לצפות לפיכך להשפעות דומות גם עם התרופות הבאות (מצוינות להלן דוגמאות של תכשירים):

- מעודדים חזקים של 3A4:

Carbamazepine, Enzalutamide, Phenobarbital, Phenytoin, Primidone, Rifabutin, Rifampin, St. John's Wort.

- מעכבים חזקים של 3A4:

Clarithromycin, Cyclosporine, Darunavir, Erythromycin, Grapefruit Juice, Itraconazole, Ketoconazole, Lopinavir, Mifepristone, Ombitasvir, Paritaprevir, Ritonavir, Saquinavir, Verapamil, Voriconazole.



IMC-GCP קנביס רפואי – חוברת מידע ומדריך רפואי (טיוטה)

עמוד 46 מתוך 134	עדכון 1: ינואר 2017 עדכון 2: דצמבר 2017	מספר הנוהל: 154	תאריך: יולי 2016
------------------	--	-----------------	------------------

: CYP2C9

במחקר שדווח ב-2009 בחולים שהיו poor metabolizers של 2C9, ריכוזיו של THC היו גבוהים פי 3 מאשר בבעלי פעילות נורמלית של 2C9. בחולים כאלה אינטראקציות פרמקוקינטיות יכולות להיות משמעותיות יותר.

- מעודדים חזקים של 2C9:

Barbiturates, Carbamazepine, Phenytoin, Rifabutin, Rifampin, St. John's Wort.

- מעכבים חזקים של 2C9:

Amiodarone, Clopidogrel, Fluconazole, Fluorouracil, Metronidazole, Sulfamethoxazole, Valproic Acid, Voriconazole.

:CYP2C19

למרות שבמחקר משנת 2013, לא נמצאה השפעה ל- omeprazole (מעכב בינוני-חזק של 2C19) על ריכוזיו של CBD, שהינו סובסטרט של 2C19, לא ניתן לשלול השפעתן של תרופות הידועות כבעלות אפקט על אנזים זה.

- מעודדים חזקים של 2C19:

Barbiturates, Carbamazepine, Phenytoin, Primidone, Rifampin, St. John's Wort.

- מעכבים חזקים של 2C19:

Chloramphenicol, Clopidogrel, Efavirenz, Esomeprazole, Fluconazole, Fluoxetine, Fluvoxamine, Isoniazid, Modafinil, Omeprazole, Oxacarbazine, Voriconazole.

השפעה פוטנציאלית של קנביס על קינטיקה של תרופות אחרות:

:CYP1A2

עישון קבוע של קנביס צפוי לגרום לאינדוקציה של האנזים CYP1A2, היכול להפחית כך את ריכוזיהן של תרופות רבות שהן סובסטרטים שלו. האינטראקציה הזו דומה לזו המתרחשת עם פוליציקליק הידרוקרבונים ארומטיים (PAHs) שהינם תוצרי בעירה של עישון סיגריות רגילות. במחקר ישן משנת 1979 נמצא שפינויו של תיאופילין היה גבוה ב-48% באנשים שעישנו יותר מ-2 סיגריות קנביס בשבוע. אפקט דומה צפוי לפיכך גם עם תרופות אחרות שהן סובסטרטים של 1A2

- סובסטרטים אחרים של 1A2:

Aminophylline, Caffeine, Clozapine, Duloxetine, Estradiol, Estrogens, Fluvoxamine, Lidocaine, Melatonin, Mexiletine, Mirtazapine, Olanzapine, Propranolol, Rasagiline, Ropinirole, Triamterene, Zolmitriptan.



IMC-GCP קנביס רפואי – חוברת מידע ומדריך רפואי (טיוטה)

עמוד 47 מתוך 134	עדכון 1: ינואר 2017 עדכון 2: דצמבר 2017	מספר הנוהל: 154	תאריך: יולי 2016
------------------	--	-----------------	------------------

אינטראקציות במנגנון (כנראה פרמקוקינטי) לא מוכח:

וורפרין – דווח על מקרה בודד של חולה שעישן באופן קבוע טבק וקנביס. לחולה היו מספר מחלות והוא צרך לפחות 10 תרופות נוספות אחרות. לפחות בשני אירועים תועדו דימומים מלווים בערכי INR מעל 10. האירועים התרחשו במקביל לעלייה משמעותית בצריכת הקנביס (4-5 סיגריות קנביס בשבוע). ההשערה הלא מוכחת היא שחל עיכוב במטבוליזם של וורפרין, או עלייה בריכוזו החופשי בדם בעקבות הדחתו מאתרי הקישור לחלבון בדם.

נוגדי אפילפסיה שכיחים בשימוש באפילפסיה עמידה – במחקר שפורסם ב- 2017 ובו נבדקו 19 תרופות נוגדות אפילפסיה במתן משולב עם CBD, נמצא שככל שעלו במינון של CBD, כן עלו הרמות בדם של topiramate, של rufinamide ושל clobazam, הן במבוגרים והן בילדים. בחולים מבוגרים נמצאה עלייה משמעותית בריכוזים בדם של zonisamide ושל eslicarbazepine ככול שעלו במינון של CBD. באינטראקציות הללו דווחה גם עלייה בשכיחותה של סדציה. עלייה במינונו של CBD הייתה גם קשורה לשינויים בבדיקות לתפקודי הכבד במתן בו זמני של valproate. לא נמצאו אינטראקציות עם התרופות האחרות מבין ה-19 שנבדקו. ממצאי מחקר זה מאד חשובים משום שקנביס מותווה לשימוש בחולי אפילפסיה. הסבירות היא לאינטראקציות פרמקוקינטיות שאת מנגנונן המדויק נותר עדיין לבדוק. בשלב זה מומלץ כמובן לעקוב אחר ריכוזי התרופות בדם ובמקרה של valproate מומלץ גם לעקוב אחר תפקודי הכבד בעת השימוש המשולב עם קנביס.

לסיכום, דרושים מחקרים מתוכננים היטב בחולים המטופלים במינונים תרפויטיים הן של קנביס והן של התרופות האחרות כדי לאמוד את גודל הפוטנציאל לאינטראקציות ולקבוע האם לתוצאה משמעות קלינית הדורשת התייחסות הרופא בטרם יאשר את הטיפול המשולב, יורה על מעקב, התאמת מינונים, הפסקת טיפול או על אמצעי זהירות אחרים.

מידע נוסף נמצא בנספח ג' של חוברת זו – "תופעות לוואי ואינטראקציות עיקריות בשימוש בקנביס רפואי", כפי שפורסם ע"י ארגון הרוקחות בישראל (The Pharmaceutical Society of Israel), ינואר 2014, שנערך ע"י קונסטנטין איטין, דר' נויה מכטיגר-אזולאי, דר' יעל רץ, פרופ' שמעונה יוסלסון-סופרסטיין ודר' אילנה שומכר.



עמוד 48 מתוך 134	עדכון 1: ינואר 2017 עדכון 2: דצמבר 2017	מספר הנוהל: 154	תאריך: יולי 2016
------------------	--	-----------------	------------------

9. התוויות רפואיות מאושרות לטיפול בקנביס רפואי

רישיון לשימוש בקנביס יינתן לאחר מיצוי הטיפולים המקובלים ובהתוויה מוכרת בלבד. להלן רשימת ההתוויות והתוויות הנגד המוכרות כפי שמפורט בנוהל 106 של משרד הבריאות. מידע זה הינו חלקי, למידע מלא יש לעיין בנוהל 106 המתעדכן מעת לעת ואשר מופיע כקישור דרך אתר משרד הבריאות.

ההתוויות הרפואיות המאושרות בעת הזו הן כדלקמן:

בתחום האונקולוגיה:

- למטופלים בזמן טיפול בכימותרפיה ועד חצי שנה מסימומו לצורך הקלה בבחילות, בהקאות או בכאבים הקשורים לטיפול (גם ללא מיצוי טיפולים מקובלים להקלה בבחילות וכו').
- במקרים בהם הרופא המטפל סבור כי יש להמשיך בטיפול בקנביס בחלוף חצי השנה – יש לפרט את הסיבות להמשך הטיפול ולאיזו תקופה לדעתו יש להמשיכו.
- לצורך שיכוך כאב ממקור סרטני בשלב גרורתי ולאחר מיצוי אפשרויות טיפול מקובלות.

בתחום הגסטרואנטרולוגיה:

- למטופלים הסובלים ממחלת מעי דלקתית פעילה ומוכחת (מחלת קרון - Crohn's disease, או קוליטיס - Ulcerative Colitis) והעונים לקריטריונים הבאים במצורף:
 - מוצו ונכשלו טיפולים תרופתיים מקובלים של לפחות אימונומודולטור אחד (כגון: אימוראן או פורינטול), לתקופה של 3 חודשים לפחות ובנוסף של לפחות נוגד TNF אחד (כגון: הומירה או רמיקייד) במנת העמסה מלאה - כלומר 3 טיפולים.
 - שלילת האופציה לטיפול ניתוחי של הסרת קטע מעי חולה קצר.
- ההמלצה לטיפול בקנביס תוגש ע"י מומחה בגסטרואנטרולוגיה המטפל בחולה לפחות 3 חודשים, בצירוף:
- א. תיעוד מפורט של הטיפולים הנ"ל.
 - ב. פירוט הסיבה לשלילת אופציית הטיפול הניתוחי.



IMC-GCP קנביס רפואי – חוברת מידע ומדריך רפואי (טייטה)

עמוד 49 מתוך 134	עדכון 1: ינואר 2017 עדכון 2: דצמבר 2017	מספר הנוהל: 154	תאריך: יולי 2016
------------------	--	-----------------	------------------

בתחום הכאב:

למטופלים הסובלים מכאב נוירופאתי ממקור אורגני ברור, המטופלים במרפאת כאב מוכרת בתקופה של שנה לפחות לפני הגשת הבקשה, לאחר מיצוי אפשרויות טיפול מקובלות ובהצלחת מרפאת הכאב בה הם מטופלים ובצירוף:
א. שאלון BRIEF PAIN INVENTORY (BPI) מלא, אשר ישמש ככלי למעקב אחר המטופל בהקשר של יעילות הטיפול בקנביס.

בתחום מחלות זיהומיות:

למטופלים המאובחנים בכשל חיסוני נרכש (AIDS), לאחר מיצוי טיפול תרופתי מקובל והסובלים מירידה קיצונית במשקל (Cahexia - מעל 10% אובדן של משקל גוף) לצורך שיפור תאבון או הקלה בהקאות ותסמיני מערכת העיכול.

בתחום הנוירולוגיה:

- למטופלים המאובחנים בטרשת נפוצה (Multiple Sclerosis) במצבים ספסטיים אשר לא הגיבו לטיפול מקובל.
- למטופלים המאובחנים בפרקינסון, המטופלים במשך שנה לפחות בטיפול אנטיפרנקסוני, הסובלים מכאב (כאב כרוני או כאב הנגרם מהריגדיות) אשר לא הגיבו לטיפול מקובל בכאב. קונטראינדקציה לטיפול - פסיכוזה פעילה.
- ההמלצה לטיפול ע"י קנביס רפואי תוגש על ידי הנוירולוג המטפל המתחייב לביצוע מעקב רפואי מדי שלושה חודשים לפחות.
- למטופלים בגירים המאובחנים בתסמונת טוראט, הסובלים מהפרעה תפקודית משמעותית בחיי היומיום אשר לא הגיבו לטיפולים מקובלים. קונטראינדקציה לטיפול - פסיכוזה פעילה או תורשה משפחתית (מדרגה ראשונה) של מחלות פסיכוטיות. ההמלצה לטיפול ע"י קנביס רפואי תוגש על ידי הנוירולוג המטפל, בצירוף:
המלצה של פסיכיאטר שבדק את המטופל.
בשנת הטיפול הראשונה הרישיון יוגבל לתקופות של שלושה חודשים בכל פעם וחידוש הרישיון יותנה בבחינה והמלצה משותפת של הנוירולוג והפסיכיאטר המטפלים בכל פעם.
החל משנת הטיפול השנייה - הרישיון יוגבל לתקופות של עד שנה בכל פעם ומותנה בהמלצה של הנוירולוג המטפל והמלצה פסיכיאטרית.
- למטופלים בגירים חולי אפילפסיה, העומדים בכל הקריטריונים במצורף:



IMC-GCP קנביס רפואי – חוברת מידע ומדריך רפואי (טיוטה)

עמוד 50 מתוך 134	עדכון 1: ינואר 2017 עדכון 2: דצמבר 2017	מספר הנוהל: 154	תאריך: יולי 2016
------------------	--	-----------------	------------------

מאובחנים כחולי אפילפסיה קשה לפחות שנתיים הסובלים מהפרעה תפקודית משמעותית [התקפים אפילפטיים הגורמים למוגבלות (Disabling Seizures) כולל התקפים קלונים כלליים, התקפים מסוג חלקי-מורכב (complex partial focal dyscognitive) התקפים מוקדיים אחרים אם הם גורמים לסכנת נפילה וחבלה והתקפים טוניים או אטוניים כלליים.

האפילפסיה עמידה לטיפול, לאחר כישלון של לפחות חמש תרופות אנטי אפילפטיות רשומות כמונו-תרפיה או כמשלב תרופות, והינה מאופיינת בתדירות התקפים של לפחות התקף אחד לחודש תוך טיפול תרופתי מתועד. ההמלצה לטיפול תוגש על ידי נוירולוג מומחה המטפל בחולה במרפאת אפילפסיה באחד מהמרכזים הרפואיים, בה המטופל נמצא במעקב לפחות במשך ששת החודשים שקדמו להגשת הבקשה, עם תיעוד של כישלון לפחות 2 תרופות תוך תקופת הטיפול במרפאה זו, ותוך התחייבות של הנוירולוג לביצוע מעקב רפואי ובצרוף המלצה של פסיכיאטר שבדק את המטופל.

- למטופלים קטינים הסובלים מאפילפסיה קשה בלתי נשלטת, לאחר כישלון טיפולים מקובלים בלפחות חמש תרופות/טיפולים ובכללם עמידות או אי הצלחה באחד או יותר מהבאים: דיאטה קטוגנית, קוצב וגאלי, ניתוח. ההמלצה לטיפול תוגש על ידי נוירולוג ילדים המטפל התחייב לביצוע מעקב רפואי מדי שלושה חודשים לפחות. בתחילת הטיפול בקנביס על החולה להיות לפחות על שתי תרופות מוכרות נוגדות פרכוסים במינון מלא ולהמשיך את הטיפול בהן ללא הורדת מינון למשך תקופה של שישה חודשים ללא פרכוסים שלאחריה ניתן יהיה לשקול הורדה והשאת המטופל על תרופה אחת נוגדת פרכוס והקנביס.

בתחום הטיפול הפליאטיבי:

למטופלים סופניים (תוחלת חיים צפויה של חצי שנה).

בתחום הפסיכיאטריה:

למטופלים בגירים המאובחנים בהפרעת דחק בתר- חבלתית (PTSD) והעונים לקריטריונים הבאים במצורף:

- הפרעה בתר –חבלתית בדרגת חומרה בינונית ומעלה ועונה לקריטריונים של 30% נכות לפחות לפי סעיפי המ"ל, הנמשכת מעבר ל 3 שנים ומאופיינת במצוקה נפשית רבה.
- מוצו לפחות 2 התערבויות תרופתיות מקובלות לפרקי זמן מינימאליים של חודשיים כל התערבות וכן מוצו 2 התערבויות פסיכולוגיות מקובלות.
- קונטראינדיקציה מוחלטת לטיפול – היסטוריה של פסיכוזה או שימוש לרעה בסמים.



IMC-GCP קנביס רפואי – חוברת מידע ומדריך רפואי (טיוטה)

עמוד 51 מתוך 134	עדכון 1: ינואר 2017 עדכון 2: דצמבר 2017	מספר הנוהל: 154	תאריך: יולי 2016
------------------	--	-----------------	------------------

ההמלצה לטיפול בקנביס תוגש ע"י פסיכיאטר מומחה המטפל בחולה, ע"ג "נספח לבקשה לטיפול מסייע בקנביס לחולי PTSD" שהקישור אליו מפורסם באתר משרד הבריאות בכתובת <http://www.health.gov.il> ובצירוף:
א. תיעוד מפורט של הטיפולים כאמור מעלה.

ב. הצהרת הפסיכיאטר המומחה הממליץ, המאשר כי הסביר לחולה את סיכוני הטיפול.

ג. התחייבות הפסיכיאטר המומחה הממליץ, להמשיך במעקב הרפואי בכל משך תקופת הרישיון.

בשנת הטיפול הראשונה: רישיון השימוש בקנביס יוגבל לתקופה של עד שישה חודשים בכל פעם וחידוש הרישיון יותנה בדיווח של הפסיכיאטר המטפל על תוצאות הטיפול עד למועד הגשת הבקשה והמלצתו להמשך טיפול.
החל משנת הטיפול השנייה: רישיון השימוש בקנביס יוגבל לתקופה של עד שנה בכל פעם וחידוש הרישיון יותנה בדיווח של הפסיכיאטר המטפל על תוצאות הטיפול עד למועד הגשת הבקשה והמלצתו להמשך טיפול.





עמוד 52 מתוך 134	עדכון 1: ינואר 2017 עדכון 2: דצמבר 2017	מספר הנוהל: 154	תאריך: יולי 2016
------------------	--	-----------------	------------------

10. מוצרי קנביס רפואי

במחקר על השוני הכימי של קנביס ממקורות שונים בישראל אשר נערך באוני' העברית בירושלים, הוערך גם השימוש בקנביס לצרכים רפואיים בישראל. במסגרת מחקר זה, נבחנה ההומוגניות של ניצנים (צמרות התפרחת הנקבית, עם וללא העלים הקטנים שמסביב) שנלקחו לצורך המחקר מצמח קנביס אחד, מצמחים שונים מאותו זן וכן מצמחים מזנים שונים.

הממצאים הראו הבדלים בריכוזי המרכיבים הפעילים בצמח, גם כאשר נעשה שימוש באותו "זן" קנביס, באותה כמות ובמסגרת אותו טיפול. המחקר הראה כי מתקיים מצב של עודף "זנים", כאשר החברות המספקות קנביס לצרכים רפואיים עושות שימוש ב"זנים" השונים בהתאם לזמינות ולשיקולים נוספים. לפיכך, יש לדעת החוקר לבחור מספר מוגבל של "זנים" שיוכלו להיות מותאמים למצבים רפואיים שונים.

בבחינה שנערכה (כפי שניתן למצוא באתרי אינטרנט ובכלל זה ב- "אנציקלופדיות הזנים" בישראל <http://cannapedia.co.il> או בעולם <http://cannapedia.me>), נמצא כי אכן ישנו ריבוי של "זנים" המתקיים במדינת ישראל, וכן כי מחד ניתן למצוא התאמה גנוטיפית וכימוטיפית בין "זנים" בעלי שמות שונים ומאידך שונות וחוסר התאמה גנוטיפית וכימוטיפית בתוך "זנים" עצמם.

יתר על כן - גם בתוך המגוון הרחב של הזנים המגודלים בחוות הגידול השונות, קיימת שונות בתהליכי הגידול והייצור וכתוצאה מכך גם בבחינת הרכב החומרים הפעילים בצמח. שונות זו קיימת לא רק בין הזנים, אלא אף בין מחזורי הגידול של אותו הזן, ואף בין הצמחים מאותו מחזור גידול של אותו הזן.

לאור ממדי האי-ודאות הנובעים במצב בו קיימת שונות רבה כמתואר, על השלכותיו לעניין מכנה פרמקולוגי משותף והדירות ברצף הטיפולי, עולה יותר מתמיד הצורך בקביעה רגולטורית, לשימוש הרפואי בקנביס (עפ"י "פרוטוקול"). קביעה המסתמכת, ככל שניתן, על הידע המדעי המבוסס כיום ואשר מגדירה בין היתר את כמות השימוש, המינון היומי, תדירות השימוש וחשוב מכל את אפיון המוצר על הרכבו הכימי - כמקובל בעולם הרפואה.

ועדת מומחים דנה בנושא ריכוזי החומרים הפעילים המומלצים והשילובים המומלצים בינם, כפי שיהיו זמינים ב"מוצרי הקנביס" וינפקו למטופלים. המלצתם של חברי ועדת המומחים אושרה על ידי ועדת ההיגוי הבין משרדית לנושא קנביס לשימוש רפואי ולאחר מכן על ידי מנכ"ל משרד הבריאות.



IMC-GCP קנביס רפואי – חוברת מידע ומדריך רפואי (טיוטה)

עמוד 53 מתוך 134	עדכון 1: ינואר 2017 עדכון 2: דצמבר 2017	מספר הנוהל: 154	תאריך: יולי 2016
------------------	--	-----------------	------------------

"מוצרי הקנביס" (ראה טבלאות בעמ' הבאים), יהיו זמינים בשלוש תצורות צריכה: תפרחות קנביס מיובשות, מיצוי קנביס מהול בשמן ועוגיות קנביס - לילדים בלבד (נספח ד' - מכתב התייחסות מנכ"ל משהב"ר). מוצרי הקנביס המפורטים להלן בלבד מאושרים בעת הזו, לשיווק ולהפצה.

1. סטנדרטיזציה של מוצרי הקנביס הרפואי:

מוצרי הקנביס הרפואי אשר יאושרו לשיווק בישראל, ייוצרו ויהיו ברמת איכות הראויה לשימוש רפואי, ויסומנו כ-

"IMC-Medical Grade"

על מנת להגיע לרמת סטנדרטיזציה גבוהה ועל מנת להבטיח רמת הדירות ואחידות גבוהה כראוי ממוצר לשימוש רפואי - תהליכי הריבוי והגידול של צמחי הקנביס המשמשים ליצירת חומרי הגלם (תפרחות הקנביס), תהליכי הייצור והאריזה של מוצרי הקנביס ותהליכי ההפצה והניפוק שלהם, כולם יעשו תחת בקרה ופיקוח אדוק של good-practices, בהתאם לנהלים לתנאי איכות נאותים של היק"ר : IMC-GDP, IMC-GMP, IMC-GAP, IMC-GSP, העוסקים בהתאמה - בגידול, ייצור, הפצה ואבטחה בתנאים נאותים, אשר מגדירים את קווי הפעילות ואמות המידה להם נדרשים חוליות השרשרת.

בהתאם לנ"ל, לכל אורך התהליך משלב חומר הריבוי ועד למוצר קנביס רפואי סופי – תידרש שמירה אדוקה על תנאי סביבה אופטימליים ואחידים וכמו כן שמירה אדוקה על תהליכי עבודה מוגדרים ואחידים המבוססים על פרוטוקולי עבודה סטנדרטים (SOP's).

לכל אורך התהליך ייערכו בדיקות אנליטיות סדירות ותקופתיות כנדרש, על מנת לוודא ולתעד כי צמחי האם, אצוות הריבוי, צמחי הגידול, אצוות הגידול ואצוות הייצור של הקנביס, עומדות בסטנדרטים האנליטיים וברמת האיכות הנדרשים, כפי שנקבעו בכל שלב משלבי התהליך.

מקור גנטי:

החל בשלב הראשוני של התהליך ועל מנת להבטיח רמת אחידות גבוהה לכל אורכו, צמחי קנביס נבחרים ישמשו כקווי גזע (מקור גנטי למוצרי הקנביס), המאופיינים ביכולתם לייצר תפרחות המכילות ריכוזים מוגדרים של החומרים הפעילים THC ו-CBD, בהתאמה לריכוזים הנדרשים במוצרי הקנביס המוגמרים.

קווי גזע אלו יכילו רצף גנטי מוגדר וידוע המותאם לסינתזת החומרים הפעילים ברמות הרצויות בצמחי הקנביס המשמשים ליצירת חומרי הגלם ובהמשך לייצור מוצרי הקנביס המוגמרים. כל קו גזע הינו סוג אחד ("זן"), הנשמר בתנאים נאותים ואחידים.



IMC-GCP קנביס רפואי – חוברת מידע ומדריך רפואי (טיוטה)

תאריך: יולי 2016	מספר הנוהל: 154	עדכון 1: ינואר 2017 עדכון 2: דצמבר 2017	עמוד 54 מתוך 134
------------------	-----------------	--	------------------

אצוות הריבוי:

מכל קו גזע/מקור גנטי יוכנו באמצעות ריבוי וגטטיבי (שימוש ברקמה צמחית חיה שמקורה בקו גזע) "אצוות ריבוי", שהינה קו של שתילי צמח הקנביס מסוג אחד ("זן"), בעלי זהות גנטית, שמקורם מקו גזע אחד, שגודלו במתחם גידול אחד ובעונת גידול או בזמן גידול אחד.

כל אצוות ריבוי תעבור סלקציה בנק' זמן שונות, על פי הגנוטיפ (גנטיקה זהה ומוגדרת לכל השתילים) ועל פי הפנוטיפ (מורפולוגיה זהה של הצמחים).

שתילי צמח הקנביס הנבחרים המהווים "אצוות ריבוי" יצומחו בתנאים אחידים עד לשלב שתיל בוגר בשלב סופי (שהינו צמח צעיר עד 20 ס"מ).

קו צמחי הגידול:

אצוות ריבוי אשר הגיעה לשלב הסופי באופן אחיד תהפוך בשלב הבא ל"קו צמחי גידול" שהינם קו של צמחים מסוג אחד ("זן"), שגודלו במתחם גידול אחד, ובעונת גידול או בזמן גידול אחד, בעלי זהות גנטית, שמקורם מאצוות ריבוי אחת.

"קו צמחי הגידול" יגודלו בתנאים אחידים לשלב צימוח בוגר ויועברו בסופו לשלב הפרחה.

כל "קו צמחי גידול" תעבור סלקציה בנק' זמן שונות, על פי הגנוטיפ (גנטיקה זהה ומוגדרת לכל הצמחים) ועל פי הפנוטיפ (מורפולוגיה זהה של הצמחים).

אצוות הגידול:

מכל "קו צמחי גידול" תופק "אצוות גידול" המהווה כמות מקובצת של תפרחות צמח הקנביס מסוג אחד ("זן"), בעלי זהות גנטית, שמקורן מקו צמחי גידול אחד, שגודלו במתחם גידול אחד ובעונת גידול או בזמן גידול אחד, שנקצרו בזמן אחד וטופלו לאחר הקציר בזמן אחד ובאתר אחד.

כל "אצוות גידול" תעבור סלקציה בנקודות זמן שונות ומוגדרות, על פי הפנוטיפ שלה (מורפולוגיה זהה) ועל פי הכימוטיפ שלה (ריכוזי חומרים פעילים מוגדרת ורצויה).

אצוות הייצור:

מכל "אצוות גידול" תופק "אצוות ייצור" שהינה כמות מקובצת של מוצרי קנביס, שיוצרו מ"אצוות גידול" אחת או יותר, בזמן ייצור ואריזה אחד.

2. מאזני ותצורת המוצרים:



IMC-GCP קנביס רפואי – חוברת מידע ומדריך רפואי (טיוטה)

תאריך: יולי 2016	מספר הנוהל: 154	עדכון 1: ינואר 2017 עדכון 2: דצמבר 2017	עמוד 55 מתוך 134
------------------	-----------------	--	------------------

מוצר קנביס יהיה אך ורק מוצר שהיגו חלק מ"אצוות ייצור" וכמו כן מוצר אשר ריכוזי החומרים THC, CBD ו- CBN שבו ידועים ובדוקים והוא אחד מאלה בלבד :

- א. "תפרחות קנביס" מיובשות וארוזות באריזות בהן המשקל הכולל של הקנביס (נטו) בכל אריזה הוא 10 גר'.
- ב. "תפרחות קנביס מגולגלות" ("גליליות") – תפרחות מיובשות, קסוסות ומגולגלות בתצורת גליליות ("כסיגריות") בעלות פילטר או קצה לאחיזה – פיית שאיפה, באריזות בהן המשקל הכולל של הקנביס (נטו) בכל אריזה הוא 10 גר'.
- ג. "מיצוי קנביס" ("שמן קנביס") – מיצוי קנביס מהול בשמן, ארוז בבקבוקים שהמשקל הכולל של מיצוי הקנביס המהול (נטו) הוא 10 גר'.
- ד. "עוגיות קנביס" – המשקל הכולל של הקנביס (נטו) בעוגיות הקנביס בכל אריזה הוא 10 גר'.

הערה: ניתן יהיה בעתיד, להפיץ גם מוצרים אחרים, בין בתצורות אחרות ובין בריכוז חומרים פעילים אחר, רק באם יאושרו על ידי משרד הבריאות לאחר שהמבקש שכנע בדבר בטיחות ויעילות המוצר.

3. סוג המוצרים:

"מוצרי הקנביס" שינופקו למטופלים יותאמו לדרישות טווח ריכוזי החומרים הפעילים וע"פ זאת יסווגו עפ"י:

א. מוצרי קנביס מסוג THC-rich או מסוג CBD-rich

מוצרים מסוג "THC-rich"

- "קנביס רפואי T10/C2", "קנביס רפואי T15/C3", "קנביס רפואי T20/C4", (המכילים ריכוזי THC 10%, 15%, 20% בהתאמה).
- מוצר מאוזן "קנביס רפואי T10/C10", (המכיל ריכוזי CBD 10% ו- THC 10%).

מוצרים מסוג "CBD-rich"

- "קנביס רפואי T5/C10 CBD", "קנביס רפואי T3/C15 CBD", "קנביס רפואי CBD T1/C20", "קנביס רפואי T0/C24 CBD", (המכילים ריכוזי CBD 10%, 15%, 20%, 24% בהתאמה).



IMC-GCP קנביס רפואי – חוברת מידע ומדריך רפואי (טיוטה)

עמוד 56 מתוך 134	עדכון 1: ינואר 2017 עדכון 2: דצמבר 2017	מספר הנוהל: 154	תאריך: יולי 2016
------------------	--	-----------------	------------------

ב. מוצרי קנביס ממקור/אופי של זני Sativa ומקור/אופי של זני Indica

מקור/אופי של זני Sativa

- פריטים בעלי אפיון של מתן הרגשה אנרגטית, עירור התיאבון וכיו"ב (במקורם מבסיס אופי של זני Sativa אך לא מחייב - בעקבות הכלאות והשבחה גנטית).

מקור/אופי של זני Indica

- פריטים בעלי אפיון של מתן הרגשה מרגיעה, הורדת טונוס שריר, השראת שינה וכיו"ב (במקורם מבסיס אופי של זני Indica אך לא מחייב - בעקבות הכלאות והשבחה גנטית).





IMC-GCP קנביס רפואי – חוברת מידע ומדריך רפואי (טיוטה)

עמוד 57 מתוך 134

עדכון 1: ינואר 2017
עדכון 2: דצמבר 2017

מספר הנוהל: 154

תאריך: יולי 2016

"תפרחות קנביס רפואי IMC-Medical Grade":

E.P	Exp.	CBN	CBD	THC	פריט	סוג
8	מינימום חצי שנה	0% (Up to 1.5%)	24% (28% - 20%)	0% (0.5% - 0.0%)	"קנביס רפואי T0/C24 CBD"	CBD Rich
7	מינימום חצי שנה	0% (Up to 1.5%)	20% (24% - 16%)	1% (2.5% - 0.0%)	"קנביס רפואי T1/C20 CBD"	
5.5	מינימום חצי שנה	0% (Up to 1.5%)	15% (19% - 11%)	3% (5.5% - 0.5%)	"קנביס רפואי T3/C15 CBD"	
5	מינימום חצי שנה	0% (Up to 1.5%)	10% (14% - 6%)	5% (7.5% - 2.5%)	"קנביס רפואי T5/C10 CBD"	
6.5	מינימום חצי שנה	0% (Up to 1.5%)	10% (14% - 6%)	10% (14% - 6%)	"קנביס רפואי T10/C10"	
4	מינימום חצי שנה	0% (Up to 1.5%)	2% (3.8% - 0.2%)	10% (14% - 6%)	"קנביס רפואי סאטיבה T10/C2 מקור/אופי של זני Sativa	THC Rich
4	מינימום חצי שנה	0% (Up to 1.5%)	2% (3.8% - 0.2%)	10% (14% - 6%)	"קנביס רפואי אינדיקה T10/C2 מקור/אופי של זני Indica	
6	מינימום חצי שנה	0% (Up to 1.5%)	3% (5.5% - 0.5%)	15% (19% - 11%)	"קנביס רפואי סאטיבה T15/C3 מקור/אופי של זני Sativa	
6	מינימום חצי שנה	0% (Up to 1.5%)	3% (5.5% - 0.5%)	15% (19% - 11%)	"קנביס רפואי אינדיקה T15/C3 מקור/אופי של זני Indica	
8	מינימום חצי שנה	0% (Up to 1.5%)	4% (7% - 1%)	20% (24% - 16%)	"קנביס רפואי סאטיבה T20/C4 מקור/אופי של זני Sativa	
8	מינימום חצי שנה	0% (Up to 1.5%)	4% (7% - 1%)	20% (24% - 16%)	"קנביס רפואי אינדיקה T20/C4 מקור/אופי של זני Indica	



Associate Director General

Ministry of Health

P.O.B 1176 Jerusalem 91010

mmanal@moh.health.gov.il

המשנה למנהל הכללי

משרד הבריאות

ת.ד. 1176 ירושלים 91010

mmanal@moh.health.gov.il



IMC-GCP קנביס רפואי – חוברת מידע ומדריך רפואי (טיוטה)

עמוד 58 מתוך 134	עדכון 1: ינואר 2017 עדכון 2: דצמבר 2017	מספר הנוהל: 154	תאריך: יולי 2016
------------------	--	-----------------	------------------

”שמן קנביס רפואי IMC-Medical Grade:”

E.P	Exp.	CBN	CBD	THC	פריט	סוג
8	מינימום חצי שנה	0% (Up to 1.5%)	24% (28% - 20%)	0% (0.5% - 0.0%)	”שמן קנביס רפואי T0 CBD ”C24	CBD Rich
7	מינימום חצי שנה	0% (Up to 1.5%)	20% (24% - 16%)	1% (2.5% - 0.0%)	”שמן קנביס רפואי CBD ”T1/C20	
5.5	מינימום חצי שנה	0% (Up to 1.5%)	15% (19% - 11%)	3% (5.5% - 0.5%)	”שמן קנביס רפואי CBD ”T3/C15	
5	מינימום חצי שנה	0% (Up to 1.5%)	10% (14% - 6%)	5% (7.5% - 2.5%)	”שמן קנביס רפואי CBD ”T5/C10	
6.5	מינימום חצי שנה	0% (Up to 1.5%)	10% (14% - 6%)	10% (14% - 6%)	”שמן קנביס רפואי T10/C10	
4	מינימום חצי שנה	0% (Up to 1.5%)	2% (3.8% - 0.2%)	10% (14% - 6%)	”שמן קנביס רפואי T10/C2	THC Rich
6	מינימום חצי שנה	0% (Up to 1.5%)	3% (5.5% - 0.5%)	15% (19% - 11%)	” שמן קנביס רפואי T15/C3	
8	מינימום חצי שנה	0% (Up to 1.5%)	4% (7% - 1%)	20% (24% - 16%)	”שמן קנביס רפואי T20/C4	





IMC-GCP קנביס רפואי – חוברת מידע ומדריך רפואי (טיוטה)

עמוד 59 מתוך 134	עדכון 1: ינואר 2017 עדכון 2: דצמבר 2017	מספר הנוהל: 154	תאריך: יולי 2016
------------------	--	-----------------	------------------

“עוגיות קנביס רפואי IMC-Medical Grade” (לילדים בלבד):

E.P	Exp.	CBN	CBD	THC	פריט	סוג
8	מינימום חצי שנה	0% (Up to 1.5%)	24% (28% - 20%)	0% (0.5% - 0.0%)	“עוגיות קנביס רפואי T0 C24 CBD”	CBD Rich
7	מינימום חצי שנה	0% (Up to 1.5%)	20% (24% - 16%)	1% (2.5% - 0.0%)	“עוגיות קנביס רפואי CBD T1/C20”	
5.5	מינימום חצי שנה	0% (Up to 1.5%)	15% (19% - 11%)	3% (5.5% - 0.5%)	“עוגיות קנביס רפואי CBD T3/C15”	
5	מינימום חצי שנה	0% (Up to 1.5%)	10% (14% - 6%)	5% (7.5% - 2.5%)	“עוגיות קנביס רפואי CBD T5/C10”	
6.5	מינימום חצי שנה	0% (Up to 1.5%)	10% (14% - 6%)	10% (14% - 6%)	“עוגיות קנביס רפואי T10/C10”	
4	מינימום חצי שנה	0% (Up to 1.5%)	2% (3.8% - 0.2%)	10% (14% - 6%)	“עוגיות קנביס רפואי T10/C2”	THC Rich

הערה: לשימוש ילדים בלבד. ייצור עוגיות מחויב גם בעמידה בכל דין הנוגע לייצור ולסימון מזון ובכלל זה אריזה הכוללת סימון ברור של כל רכיבי המוצר (כולל סימון אלרגניים) *





IMC-GCP קנביס רפואי – חוברת מידע ומדריך רפואי (טיוטה)

עמוד 60 מתוך 134	עדכון 1: ינואר 2017 עדכון 2: דצמבר 2017	מספר הנוהל: 154	תאריך: יולי 2016
------------------	--	-----------------	------------------

*** מהחלטת מנכ"ל משרד הבריאות בנוגע ל"מוצרי הקנביס" (ראה נספח ד')**

"... בניסיון לגבש אמות מידה מקצועיות ראויות לכל התחומים הרלוונטיים, ובכללם תחומי הרפואה כאשר סוגיה אחת שהחלה לקבל התייחסות ממוקדת היא סוגית סוגי המוצרים אותם יש לאשר למטופלים. כך למשל נקבעו אמות מידה ביחס לריכוזים המקסימליים והמינימליים המותרים של החומרים הפעילים המרכזיים בצמח (THC ו-CBD), והשילובים ביניהם.

ביום 14.2.13 הנושא נדון בוועדת ההיגוי הבינמשרדית וההמלצה הגורפת של הנוכחים היתה שלא לאשר המשך ייצור עוגיות בעיקר לאחר שלא נמצא כל יתרון טיפולי או פרמקולוגי בקיום מוצרים נוספים מלבד תפרחות מיובשות ושמן, ואף אלה רק אם הרכבם ברור וידוע. זו גם זו, לדעת ועדת ההיגוי, נראה שבמוצרים נוספים, לרבות עוגיות, ישנם חסרונות שהם לכשעצמם מצדיקים הפסקת אפשרות שיווקם, ובכללם חששות הנובעים מהליך הייצור והשפעותיו על החומרים הפעילים וחשש לשימוש לרעה שלא בכוונה (בעיקר בהקשר לעוגיות חשש כי צדדים שלישיים כולל ילדים יצרכו בטעות דבר שעל פניו אינו נראה כמוצר רפואי) ועוד.

לאחר שעיינתי היטב במסמכים השונים ושבתני ושקלתי הדברים מסקנתי היא שלמעשה אין כל מקום הצדקה להמשך ייצור העוגיות, ייצור שלא ברור על סמך אילו שיקולים אושר מלכתחילה. גם אם מדובר במציאות קיימת, עדין איני סבור שבעת השינוי מוטל עלי לשכנע שאין צורך במוצר זה או אחר. מאחר שמציאות נוצרה מבלי שנעשתה בחינה ממשית של הדברים, בוודאי לא בחינה מדעית, שיש צורך במוצר זה או אחר, אני סבור שבאחריות משרד הבריאות היום, גם בדיעבד, לעשות כן וככל שימצא שמוצר כלשהו אינו מוצדק מבחינה רפואית ומשיקולים רפואיים ופרמקולוגיים, אין מקום לאשר את המשך ייצורו רק מהטעם שהוא קיים היום ועד היום לא הזיק. לאחר ששקלתי ושבתני ושקלתי הדברים, איני רואה מקום להמשיך אישור ייצור העוגיות, ובכפוף להריג שציינתי לעיל, ויש להודיע על כך לנוגעים בדבר על מנת שיערכו לכך בהתאם.

מוצרי "עוגיות קנביס" שיוותרו לייצור ולשווק לילדים בעלי רישיון לשימוש בקנביס רפואי, יהיו בריכוזים התואמים את ריכוזי התפרחות והשמן בלבד ובנוסף תוך עמידה בתנאים הבאים:

א. המוצרים יארזו באריזת בטיחות "Child Proof – Child Resistant Packaging"

ב. עמידה בהוראות כל דין, הנוגעות לייצור ולסימון מזון ובכלל זה אריזה הכוללת סימון ברור של כל רכיבי המוצר הקנביס וכל רכיב נוסף (כולל סימון אלרגניים).



IMC-GCP קנביס רפואי – חוברת מידע ומדריך רפואי (טיוטה)

עמוד 61 מתוך 134	עדכון 1: ינואר 2017 עדכון 2: דצמבר 2017	מספר הנוהל: 154	תאריך: יולי 2016
------------------	--	-----------------	------------------

11. התאמת סוג הטיפול המתאים למטופל

קביעת סוג מוצר הקנביס להתחלת טיפול על פי אינדיקציה

למרכיבים הפעילים שבמוצרי הקנביס (הפיטו-קנבינואידים) ישנם שימושים פרמקולוגיים מובחנים, ככל המסתמן כגון שיכוך כאב, נוגדי בחילה, נוגדי חמצון, ויסות נוירולוגי ונוגדי דלקת, אך יחד עם זאת בספרות המדעית יש מספר מועט של מחקרים קליניים שבוצעו כהלכה.

היות וכך סווגו מוצרי הקנביס על פי החומרים הפעילים הקרדינליים THC וה-CBD, הן מבחינת ריכוז והן מבחינת השפעה פרמקולוגית והם אלה שקובעים את פוטנציאל המוצר (Estimate Potency).

ככל שסך ריכוז הקנבינואידים במנה גבוה יותר, ניתן לומר שהמוצר הינו פוטנטי יותר. על פי ריכוזי החומרים הפעילים הללו, ניתן לחלק את מוצרי הקנביס לשתי קבוצות מוצרי קנביס מסוג THC-rich ומוצרי קנביס מסוג CBD-rich.

THC הינו פיטו-קנבינואיד בעל השפעה פסיכואקטיבית דומיננטית, ומלבד זאת טווח ההשפעה הפיזיולוגי שלו רחב ומאופיין באלחוש, נוגד רעד, נוגד בחילות, מעודד תיאבון ואנטי דלקתי. בנוסף מיוחסות לו השפעות נוספות כגון רגיעה, שינוי חזותי ושמיעתי ושינוי בחוש ריח.

CBD הינו פיטו-קנבינואיד אשר לא מיוחסת לו כלל השפעה פסיכואקטיבית, תחום הפעילות המיוחס לו כולל פעילות נוגדת דלקת, נוגדת רעד, נוגדת חמצון, נוגדת פעילות פסיכואקטיבית (ובכך מנטרל/מפחית את ההשפעה הפסיכואקטיבית של THC), פעילות נוירופרוטקטיבית ופעילות נוגדת חרדה.

רבים מהפרסומים בספרות המדעית עוסקים ב-THC והיקף הידע לגבי ה-CBD מצומצם. יחד עם זאת מחקרים אלו מספקים בסיס עובדתי סביר, אשר תומך בפוטנציאל הטיפולי שלו עבור מספר מצבים רפואיים פיזיולוגיים ופסיכולוגיים, העיקריים שביניהם הם מצבים אנטי-דלקתיים, מצבים אנטי-ספזמואדים, מגוון הפרעות חרדה כולל PTSD והארכת זמן השינה.

כפי שפורסם במחקרים רבים, שילוב CBD ב"מוצרי קנביס" מסייע בנטרול והפחתה של תופעות הלוואי הבלתי רצויות הנובעות מ-THC. בנוסף, מחקרים תומכים בכך, כי גם באדמיניסטרציה אקוטית של CBD לא קיימות תופעות טוקסיות מובהקות בבני אדם, וזאת ללא קשר לאופן האדמיניסטרציה בין אם היא אורלית, שאיפתית או אפילו תוך ורידית. כלומר, רגישות של מטופל ל-THC מהווה פקטור מפתח בכדי להחליט להתאים את משטר המינון מבחינת היחס



IMC-GCP קנביס רפואי – חוברת מידע ומדריך רפואי (טיוטה)

עמוד 62 מתוך 134	עדכון 1: ינואר 2017 עדכון 2: דצמבר 2017	מספר הנוהל: 154	תאריך: יולי 2016
------------------	--	-----------------	------------------

CBD:THC לכיוון טיפול ב"מוצרי קנביס" מסוג CBD-rich, שכן יחס גדול יותר של CBD לעומת THC משמעותו סיכוי נמוך יותר לתופעות לוואי בלתי רצויות.

ככל הנראה הסיכון היחיד והמשמעותי שלכאורה קיים בשימוש ב-CBD הוא פוטנציאל שלו לגרום לאימונוסופרסיה (Cannabinoids Inhibit Nucleoside Transporter to Mediate Immunosuppression, Science's STKE 23 May 2006). כפי שדווח במאמרים, CBD עשוי להשרות תגובה בי-פאזית במערכת החיסונית, מינונים גבוהים פוטנציאלית מתקשרים לתגובת עיכוב ואילו מינונים נמוכים להמרצת תהליכי המערכת החיסונית. על כן, על הרופא הממליץ לנקוט במשנה זהירות טרם המלצתו על מינון CBD גבוה למטופלים בעלי מערכת חיסונית מדוכאת עד אשר מחקר מקיף יותר יבוצע.

תכנית טיפול המבוססת על "מוצרי קנביס" מסוג CBD-rich רצויה במקרים רבים ובמיוחד כאשר מדובר באחת או יותר מהסיבות להלן:

1. כאשר קיים, דווח או מתעורר חשד לרגישות מטופל ל-THC, בין אם לפני או אחרי תחילת הטיפול בקנביס.
 2. לטיפול באינדיקציות מאושרות הכוללות מצבים דלקתיים, מצבים ספזמואידים, PTSD ובעיות שינה.
 3. כאשר מדובר במטופלים כרוניים שהינם ילדים מתחת לגיל 18 – עבורם מערכת העצבים עדיין בהתפתחות ואין מידע מדעי מובהק כיצד THC משפיע על התפתחות זו. עבורם יש להתחיל טיפול במוצר קנביס T0/C24 ורק במידת הצורך לטיפולים נקודתיים וקצרים ניתן לשלב מוצרים המכילים ריכוז THC נמוך כגון T1/C20 או T3/C15 ובאישור מיוחד T10/C10.
 4. לחולים הסובלים מסרטן בכבד (Hepatoma) – מומלץ לא להשתמש במוצר המכיל THC.
- בהתאם להתוויות המאושרות לטיפול בקנביס (נוהל 106), קבעה ועדת מומחים קווים מומלצים לבניית תכנית הטיפול על פי ריכוזי החומרים הפעילים שבמוצרי הקנביס, בהתאם לידוע היום בספרות המדעית ועל פי הידע המצטבר בשנים האחרונות בארץ ובעולם בכל הנוגע לאפקט הטיפול בקנביס.
- בטבלה שלהלן מפורטות המלצות ועדת המומחים לגבי כל אינדיקציה מאושרת, מהו מוצר הקנביס בו מומלץ להתחיל את הטיפול ומהו קו הטיפול המשכי המומלץ.

הטבלה הוכנה בשיתוף רופאים, בהנחיית פרופ' משולם ובסיוע תמצית מחקרית וטיפולית ושרוכזה בסיוע קבוצת חוקרים (Harvard University USA – Ref. 132).



IMC-GCP קנביס רפואי – חוברת מידע ומדריך רפואי (טיוטה)

עמוד 63 מתוך 134	עדכון 1: ינואר 2017 עדכון 2: דצמבר 2017	מספר הנוהל: 154	תאריך: יולי 2016
------------------	--	-----------------	------------------

סעיף התוויה בנוהל	פרטי התוויה ע"פ נוהל 106	מוצר מומלץ להתחלת הטיפול	נתיב E.P מדורג להמשך הטיפול המומלץ
3.2.1.1	מטופלים בזמן טיפול בכימותרפיה ועד חצי שנה מסיומו לצורך הקלה בבחילות, בהקאות או בכאבים הקשורים לטיפול	T10/C2	מוצרי "THC-rich" ל- T10/C10 ל- T15/C3 ל- T20/C4
3.2.1.2	לצורך שיוכוך כאב ממקור סרטני בשלב גרורתי	T10/C2	מוצרי "THC-rich" ל- T10/C10 ל- T15/C3 ל- T20/C4
	**** בחולי סרטן הכבד Hepatoma – מומלץ לא להשתמש במוצרים המכילים THC	T0/C24	במידת הצורך T1/C20
3.2.2	מטופלים הסובלים ממחלת מעי דלקתית פעילה ומוכת (מחלת קרון - Crohn's disease, או קוליטיס - Ulcerative Colitis)	T5/C10	מוצרי "CBD-rich" ל- T3/C15 ל- T1/C20 ל- T0/C24
3.2.3	מטופלים הסובלים מכאב נירופאתי ממקור אורגני ברור	T10/C10	מוצרי "THC-rich" להקלה מיידית בשילוב מוצרי "CBD-rich" לטיפול ארוך טווח.
3.2.4	מטופלים המאובחנים בכשל חיסוני נרכש (AIDS), לאחר מיצוי טיפול תרופתי מקובל והסובלים מירידה קיצונית במשקל (Cachexia - מעל 10% אובדן של משקל גוף) לצורך שיפור תאבון או הקלה בהקאות ותסמיני מערכת העיכול	T10/C10	מוצרי "THC-rich" ל- T10/C2 או ל- T15/C3 ל- T20/C4
3.2.5.1	מטופלים המאובחנים בטרשת נפוצה (Multiple Sclerosis) במצבים ספסטיים אשר לא הגיבו לטיפול מקובל.	T10/C10	מוצרי "THC-rich" ל- T10/C2 או ל- T15/C3 ל- T20/C4 במידת הצורך שילוב מוצרי "CBD-rich" להקלה במצבים ספזמואדים.
3.2.5.2	מטופלים המאובחנים בפרקינסון, המטופלים במשך שנה לפחות בטיפול אנטיפרנאקסוני, הסובלים מכאב (כאב כרוני או כאב הנגרם מהריגידיות) אשר לא הגיבו לטיפול מקובל בכאב.	T10/C2	מוצרי "THC-rich" ל- T10/C10 ל- T15/C3 ל- T20/C4



IMC-GCP קנביס רפואי – חוברת מידע ומדריך רפואי (טייטה)

עמוד 64 מתוך 134	עדכון 1: ינואר 2017 עדכון 2: דצמבר 2017	מספר הנוהל: 154	תאריך: יולי 2016
------------------	--	-----------------	------------------

מוצרי "THC-rich" ל- T10/C10 ל- T15/C3 ל- T20/C4	T10/C2	מטופלים בגירים המאובחנים בתסמונת טוראט, הסובלים מהפרעה תפקודית משמעותית בחיי היומיום אשר לא הגיבו לטיפולים מקובלים.	3.2.5.3
ל- T0/C24 כאשר במידת הצורך ניתן לשלב או לכוון את הטיפול למוצרים המכילים ריכוז THC מעט גבוה יותר כגון: T5/C10 או T3/C15	T1/C20	מטופלים בגירים חולי אפילפסיה	3.2.5.4
מוצר T1/C20 במידת הצורך ניתן לשלב טיפול במוצר המכיל ריכוז THC מעט גבוה יותר כגון: T3/C15	T0/C24	מטופלים קטנים הסובלים מאפילפסיה קשה בלתי נשלטת	3.2.5.5
מוצרי "THC-rich" ל- T10/C2 או ל- T15/C3 ל- T20/C4	T10/C10	מטופלים סופניים (תוחלת חיים צפויה של חצי שנה).	3.2.6
מוצרי "CBD-rich" ל- T5/C10 ל- T3/C15 ל- T1/C20 ל- T0/C24 במידת הצורך שילוב מוצרי "THC-rich" להקלה מיידית בתסמינים, לכל היותר T15/C3	T10/C10 או T10/C2	מטופלים בגירים המאובחנים בהפרעת דחק בתר- הבלתית (PTSD)	3.2.7



IMC-GCP קנביס רפואי – חוברת מידע ומדריך רפואי (טיוטה)

עמוד 65 מתוך 134	עדכון 1: ינואר 2017 עדכון 2: דצמבר 2017	מספר הנוהל: 154	תאריך: יולי 2016
------------------	--	-----------------	------------------

התאמת הפוטנטיות של מוצר הקנביס בהמשך בניית התכנית הטיפולית

כפי שפורט מעלה, החומרים הפעילים הקרדינליים במוצרי הקנביס, הן מבחינת ריכוז והן מבחינת השפעה פרמקולוגית, הינם ה-THC וה-CBD. מוצרי הקנביס סווגו על פי ריכוזי THC ו-CBD, והם אלה שקובעים את פוטנטיות המוצר (Estimate Potency).

במהלך המעקב הטיפולי, ניתן יהיה לראות האם ישנה השפעה טיפולית חיובית לסימפטומים מהם סובל המטופל. במידה וניכר כי ישנה השפעה חיובית אך שאינה מספקת מבחינת האפקט ניתן לשקול עלייה ברמת הפוטנטיות של מוצר הקנביס בהתאם לקו הטיפול המומלץ, לדוגמא ממוצר "קנביס T10/C2" ניתן לעלות ברמת הפוטנטיות של מוצרי "THC-rich" למוצר "קנביס T15/C3" או בהמשך למוצר "קנביס T20/C4".

במידה ונצפו תופעות לוואי חריגות לאחר התחלת תכנית טיפולית מומלצת וטיפול ב"מוצר קנביס" בדרך כלל ממוצרי "THC-rich", ניתן לשלב או לעבור לטיפול ב"מוצר קנביס" מסוג CBD-rich.

עלייה בכמות הקנביס החודשית ובהתאם על פני יממה כפי שיפורט בפרק הבא, נגזרת מהצורך לפיזור אחיד ומתאים לצרכי המטופל במהלך היממה כאשר האפקט מהפוטנטיות של מוצר קנביס הינה מספקת.

קביעת תצורת המתן של קנביס למטופל

כפי שפורט בהרחבה בפרק הפרמקוקינטיקה, "מוצרי הקנביס" המאושרים לשימוש, מיועדים ומותאמים למתן פרמקולוגי שונה. לכל תצורת מתן ישנו פרופיל פרמקוקינטי ייחודי בהתאם לצרכי המטופל, אשר שונה ברמות הספיגה למחזור הדם ובזמינות הביולוגית של החומרים הפעילים בקנביס.

1. תפרחות קנביס מיובשות - מיועדות למתן שאיפתי באמצעות גליליות (סיגריות) מוכנות לעישון או באמצעות מכשיר אינהלציה. במתן שאיפתי החומרים הפעילים נספגים דרך הריאות אל מחזור הדם באופן מהיר ביותר.
2. מיצוי שמן קנביס - מיועד למתן תת-לשוני, בו החומרים הפעילים נספגים מרירית הפה ישירות למחזור הדם ובכך פוסחים על הפירוק במערכת העיכול ובכך.
3. עוגיות קנביס לילדים בלבד* - מיועדות למתן אורלי, בו ספיגת החומרים הפעילים נספגים אל מחזור הדם דרך מערכת העיכול.

כפי שפורט בפרק הפרמקוקינטיקה מתן שאיפתי בעישון מאופיין בספיגה מהירה והגעה לריכוזי שיא הגבוה ביותר, באופן יחסי בזמן קצר. לעומת זאת, מתן תת לשוני ומתן אורלי מאופיינים בספיגה איטית יותר והגעה לריכוזי שיא נמוך יותר.



IMC-GCP קנביס רפואי – חוברת מידע ומדריך רפואי (טיוטה)

עמוד 66 מתוך 134	עדכון 1: ינואר 2017 עדכון 2: דצמבר 2017	מספר הנוהל: 154	תאריך: יולי 2016
------------------	--	-----------------	------------------

מאשר של מתן שאיפתי באופן יחסי ומושג במרווח זמן ארוך יותר. מידת החשיפה בגוף לחומרים הפעילים נמוכה יותר במתן שאיפתי מאשר במתן תת לשוני ובמתן אורלי.

בשיקול הרופא המטפל באיזו תצורת מתן להמליץ יש להתחשב בצורך המטופל והתסמינים מהם סובל המטופל. במידה ויש צורך לטיפול אד-הוק לתסמינים אקוטיים וחולפים כגון כאב חד, מתן שאיפתי הינה תצורת המתן העדיפה, המאופיינת בספיגה מהירה, ריכוז שיא גבוה וזמן חשיפה קצר של החומרים הפעילים במחזור הדם. במידה ומדובר בטיפול בתסמינים כרוניים ומתמשכים, מתן תת לשוני הינה תצורת המתן העדיפה, המאופיינת בספיגה יחסית איטית, ריכוז שיא נמוך וזמן חשיפה ארוך של החומרים הפעילים במחזור הדם. כמו כן, בעת קביעת תצורת המתן יש להתחשב גם בגורמים הבאים:

- האם המטופל מעשן כדרך קבע? מי שאינו מורגל יתקשה לצרוך קנביס במתן שאיפתי באמצעות עישון. במידה ומתן שאיפתי נחוץ, מומלץ לצרוך באמצעות מכשיר אינהלציה.
- האם המטופל סובל מקוצר נשימה או ממצב רפואי המקשה עליו לצרוך קנביס באמצעות מתן שאיפתי וספיגה ריאתית. במצבים אלה מתן תת לשוני הינו עדיף.
- האם המטופל הינו שומר שבת? במקרים אלו ניתן לשלב מתן תת לשוני באמצעות מיצוי שמן.
- גיל המטופל? למטופלים מבוגרים וכן לילדים מומלץ לתת מתן תת לשוני/אורלי באמצעות מוצר שאינו לעישון.
- האם סוג המוצר אותו נוטל המטופל הינו "THC-rich"? במתן שאיפתי של מוצרים אלו ההשפעה של מתן שאיפתי עלולה להוביל לתחושת שכרות גבוהה ומיידית ואף ליצור תחושות חרדה. במקרים אלו עדיף לשלב מוצרי מיצוי שמן למתן תת לשוני.

קביעת מקור/אופי של מוצר הקנביס

מוצרי הקנביס מסוג "THC-rich" יהיו זמינים בשתי סוגי מקור/אופי:

1. "מקור אופי סאטיבה" המתאים יותר לשימוש במשך היום - מתייחס ל"מוצר קנביס" בעל אפיון של מתן הרגשה אנרגטית, מספק תחושה "קלילה", משפר את מצב הרוח ומגביר את יכולת הריכוז והיצירתיות.
2. "מקור אופי אינדיקה" - מתייחס ל"מוצר קנביס" בעל אפיון של מתן הרגשה מרגיעה, מספק תחושה "שלוה כללית" המקלה על הירדמות, משפיע בהורדת טונוס שריר ועל כן מתאים יותר לשימוש בשעות הלילה.

עמוד 67 מתוך 134	עדכון 1: ינואר 2017 עדכון 2: דצמבר 2017	מספר הנוהל: 154	תאריך: יולי 2016
------------------	--	-----------------	------------------

בכלליות ניתן לסווג את "מקורות האופי" על פי האפיונים להלן, רצוי להתאים או לשלב בין סוגי מקור/אופי בטיפול על פי צרכי המטופל בהתאם להשפעת מקור/אופי. מומלץ לטפל באמצעות שילוב בין "מוצרי קנביס" מסוגי מקור/אופי סאטיבה/אינדיקה, על מנת להשיג אפקט מתאים לשעות היממה כולה.

מקור/אופי אינדיקה	מקור/אופי סאטיבה
השפעה פיזית מוגברת	השפעה מנטלית מוגברת
מרגיע	ממריץ
מפחית חרדה	מעורר תיאבון
מרדים	מעורר יצירתיות
מרגיע כאב	מפחית דיכאון
מומלץ לשימוש לילה	מומלץ לשימוש יום

שילוב מוצרי קנביס שונים בתכנית הטיפול

לכל מטופל צרכים ייחודיים משלו, סביר להניח כי בכדי לענות על צרכי המטופל, יהיה הצורך לשלב יותר ממוצר קנביס אחד על מנת שיוכל לקבל את הטיפול המתאים ביותר.

שילוב של "מוצר קנביס" נוסף, בריכוז חומרים פעילים שונה או בתצורת מתן שונה או במקור/אופי שונה, יתכן ויאפשר הקלה משמעותית בתסמינים מהם סובל המטופל ובכך יוביל לאפקט טיפולי רצוי ואפקטיבי יותר במחיר תופעות לוואי מופחתות.



עמוד 68 מתוך 134	עדכון 1: ינואר 2017 עדכון 2: דצמבר 2017	מספר הנוהל: 154	תאריך: יולי 2016
------------------	--	-----------------	------------------

12. התאמת כמות הקנביס החודשית למטופל

קביעת הכמות ההתחלתית של מוצר הקנביס

למרכיבים הפעילים שבצמח הקנביס (הפיתו-קנבינואידים) יש שימושים פרמקולוגיים מובחנים, ככל המסתמן: שיכוך כאב, נוגדי בחילה, נוגדי חמצון, ויסות נוירולוגי ונוגדי דלקת. יחד עם זאת חשוב לציין כי קיים חוסר מהותי במידע מבוסס בספרות המדעית ועל כן הקושי בביסוס החלטות לגבי מינון מדויק אשר ממנו ניתן לגזור משטר מינון תכליתי וכמות חודשית מומלצת.

במקביל להתרחבות ההבנה והידע של המכניזם הפיזיולוגי והפרמקולוגי של קנביס, עולה הצורך לביסוס קווים מנחים לקביעת מינון. היק"ר שואף להביא למצב של יצירת תכנית טיפול מובנית להתאמת המינון בתקופת הטיפול בקנביס.

המלצות לגבי בניית משטר מינון המבוסס על CBD או על שילובו עם THC חסר מאוד בספרות המדעית. בנוסף, שימוש באקסטרופולציה של מודל מינון לפי משקל גוף בעלי חיים לבני אדם, הוא בעייתי עקב השונות הגבוהה הקיימת בזמינות הביולוגית בין מודלים שונים של בעלי חיים. המחקרים הפרה-קליניים והקליניים שפורסמו מצביעים על שימוש בטווח מינונים מאוד גבוה, אך עדיין קיים מרחק רב מלדעת מהם המינונים/השילובים האידיאליים בהתחשב בשונות הפרמקוגנומית הקריטית הקיימת בין מטופלים. לכן תהליך המינון עבור CBD בשלב זה אינו מבוסס דיו, אך יחד עם זאת ובשונה מ-THC, הסיכונים באדמיניסטרציה של CBD נמוכים מאוד ונכון לעת הזו לא דווח case report בספרות המדעית בנוגע למינון יתר של CBD. לאור כך ההחלטה לגבי הכמויות החודשיות המותרות הינן עבור כל מוצרי הקנביס ללא הבדל בסוג ובריכוז הקנבינואידים.

הכללים להלן, אשר נקבעו כהחלטה פרמקו-רגולטורית בעת הזו, מסתמכים על הידע המקצועי שהצטבר בשנים האחרונות מהמידע ביק"ר לגבי המטופלים וכמויות הצריכה היומיות והחודשיות בהתאמה (ממוצע הכמות החודשית של קנביס למטופל הינה בעת הזו: 33.6 גרם לחודש), כמו גם על הידע מקצועי שהצטבר בגורמים נוספים בארץ ובח"ל ובספרות המדעית אשר עוסקת בנושא וביניהם על סמך המאמר "Medicinal Cannabis: Rational guidelines for dosing", שבו הוצעו קווים מנחים להתאמת מינון תפוחות קנביס לעישון עפ"י מחקר משולב של המחלקה לשיקום רפואי, המחלקה לנוירולוגיה ומחלקת מעבדה רפואית בבית הספר לרפואה סיאטל באוניברסיטת וושינגטון, המכון לאנתרופולוגיה מחשבתית בסיאטל, ושל היחידה להמטולוגיה/אונקולוגיה בבית החולים הכללי סן-פרנסיסקו, המחלקה לרפואה באוניברסיטת קליפורניה בסן פרנסיסקו.



IMC-GCP קנביס רפואי – חוברת מידע ומדריך רפואי (טיוטה)

עמוד 69 מתוך 134	עדכון 1: ינואר 2017 עדכון 2: דצמבר 2017	מספר הנוהל: 154	תאריך: יולי 2016
------------------	--	-----------------	------------------

פרמטרים אשר נלקחו בחשבון בעת קביעת הכמויות החודשיות לצריכת קנביס בצורתו הטבעית:

1. THC ו-CBD אינם הקנבינואידים היחידים הפעילים קלינית ופרמקולוגית בצמח הקנביס, ישנם אף מרכיבים נוספים בעלי השפעות פסיכו-אקטיביות.
2. ההשפעות של THC ו-CBD מתווכות באופן ברור עם קנבינואידים אחרים, אשר גם להם השפעות ייחודיות משל עצמם.
3. טולרנטיות המטופל.
4. דרכי המתן השונות אשר יכולות להשפיע מבחינת שיעור הספיגה והזמינות ביולוגית.
5. תוצרי הפירוק של הקנבינואידים אשר גם להם פעילות קלינית ופרמקולוגית ולחלקם ישנה אף השפעה פסיכו-אקטיביות.

נתוני המסד אשר נלקחו בחשבון בעת קביעת הכמויות החודשיות לצריכת קנביס בצורתו הטבעית:

- על פי מודל מינון של Dronabinol (מ"ג) אשר אושר ע"י ה-FDA, לכמות ליממה של THC.
- על פי המאמר "Medicinal Cannabis: Rational guidelines for dosing" כמות הקנביס המחושבת לתיאום לכמויות אקוויוולנטיות של THC למוצר Dronabinol (2.5 עד 60 מ"ג).
- על פי הפרופיל הפרמקוקינטי של THC במתן שאיפתי באמצעות עישון.
- בהתאם ל"מוצרי הקנביס" המאושרים לייצור ולניפוק.
- על פי נתונים שדווחו: המנה הנמוכה של Dronabinol הינה 5 מ"ג ליממה והממוצעת היא 12.5 מ"ג ליממה.

כמות הקנביס ההתחלתית המומלצת שנקבעה לטיפול היא

כ- 0.6 גרם ליממה.

לפיכך:

- כמות הקנביס החודשית המומלצת למטופל בתחילת הטיפול במוצר "שמן קנביס" הינה 20 גרם.
- כמות הקנביס החודשית המומלצת למטופל בתחילת הטיפול במוצר "תפרחות קנביס" הינה 20 גרם.



IMC-GCP קנביס רפואי – חוברת מידע ומדריך רפואי (טיוטה)

עמוד 70 מתוך 134	עדכון 1: ינואר 2017 עדכון 2: דצמבר 2017	מספר הנוהל: 154	תאריך: יולי 2016
------------------	--	-----------------	------------------

התאמת הכמות של מוצר הקנביס בהמשך בניית התכנית הטיפולית

1. התאמת המינון היומי והחודשי, הינה אינדיבידואלית לכל מטופל ומטופל ועל כן מומלץ שימוש במודל טיטרציה, אשר בעזרתו ניתן יהיה להתאים את הכמות החודשית המומלצת להמשך הטיפול. על הרופא המטפל האחריות להתאמת הטיפול הראוי מבחינת סוג המוצר, הכמות החודשית, הפוטנטיות, ומינון הקנביס היומי למטופל. לאחר תקופה מתחילת הטיפול שבה תיערך התאמה למינון וזמני הצריכה על פני יממה באמצעות טיטרציה אישית של פיזור השאיפות/הטיפות במהלך היממה ובחינת איכות ויעילות הטיפול, ניתן לשקול ע"פ הצורך המלצה לשינוי הכמות החודשית.
2. בכל בניית תכנית טיפולית בקנביס, מומלץ להשתמש במודל טיטרציה לקביעת המינון היומי ופיזורו על פני היממה. המודל הטיטריטיבי מקובל בהינתן השונות הגבוהה הקיימת בין מטופלים, בין אופני הנטילה ובהינתן ובהתחשב ברמת הטוקסיות הנמוכה של קנביס. מודל זה אינו ייחודי לקנביס וישנם טיפולים רבים בעלי רמת טוקסיות יחסית נמוכה וגבולות מינון גבוהות (כגון גאבאפנטין) ואשר גם להן מודל טיטריטיבי.
3. במידה והאפקט הטיפולי הוא מיטיב אך חסר, מומלץ קודם לעלייה בכמות החודשית, לשנות סוג המוצר בו ריכוז החומרים הפעילים גבוה ופוטנטי יותר (לדוגמא מ"קנביס T10/C2" ל-"קנביס T15/C3"). בכל מקרה על הרופא המטפל לקחת בחשבון את פוטנטיות המוצרים אותם נוטל המטופל טרם שיקולו להעלאת הכמות החודשית.
4. בהגעה לנקודת הטיטרציה הרצויה, רצוי להקפיד וליטול את המנה המומלצת ב 4 עד 6 פעמים ביום ובמרחקי זמן קבועים ומוגדרים באופן יומי קבוע. לעיתים במספר שאיפות/טיפות בכל פעם.
5. מדרגות העלייה בכמות המינון החודשי של קנביס להמלצה ו/או בהחלטת ה"מנהל" הינן במדרגות של 10 גרם למשך זמן שלא יפחת מחודשיים.
6. כמות מעל 40 גרם לחודש: הינה מדרגת מינון גבוהה, היות והמינון (לפי המאמר ותיאום למודל המינון של Dronabinol דהיינו THC) בכמות זו אקווילנטי לכמויות הבאות:
 - ל 20 מ"ג ליום של THC (בשימוש ב"מוצר הקנביס": "קנביס T10/C2 או T10/C10")
 - ל 30 מ"ג ליום של THC (בשימוש ב"מוצר הקנביס": "קנביס T15/C3")
 - ל-40 מ"ג ליום של THC (בשימוש ב"מוצר הקנביס": "קנביס T20/C4")
7. ולפיכך ובהשוואה לנתונים שדווחו כי המנה הנמוכה של Dronabinol הינה 5 מ"ג ליממה והמוצעת היא 12.5 מ"ג ליממה, עולה שמינונים אלו מהווים מינון של פי 2-3 בהשוואה למודל המינון לכמות ליממה של THC.
7. כמות של 50-60 גרם לחודש ומעלה: מהווה מדרגת בחינה, בו תישקל באופן מעמיק ההחלטה לגבי האם המטופל הגיע לנקודת מיצוי הטיפול בקנביס או החלטה למתן אישור נוסף להעלאת מינון או לשינוי חוזק מוצר כפי שפורט מעלה.



IMC-GCP קנביס רפואי – חוברת מידע ומדריך רפואי (טיוטה)

עמוד 71 מתוך 134	עדכון 1: ינואר 2017 עדכון 2: דצמבר 2017	מספר הנוהל: 154	תאריך: יולי 2016
------------------	--	-----------------	------------------

כמו כן בכמות הנ"ל, וכמובן על פי מכלול נתוני הרפואיים של המטופל, יש לבחון את החשש כי אינו כשיר לנהיגה. במקרה שהרופא המטפל חושש כי המטופל אינו כשיר לנהיגה - על הרופא המטפל להוציא "הודעת מטפל" למרב"ה, או עליו לפרט בתיק הרפואי של המטופל, מדוע לדעת הרופא המטפל, המטופל כשיר לנהיגה חרף הנסיבות הרפואיות הקיימות בעניינו.

8. מעל לכמות של 100 גרם לחודש: נדרשות תשובות, אסמכתאות נוספות והמלצות קליניות ומנהליות כמפורט בנוהל 106, לגבי אופן ואופי השימוש בקנביס.

איזון טיטרטיבי בין פוטנטיות לכמות מוצרי הקנביס במהלך הטיפול

כיום עדיין לא ניתן בוודאות לקבוע חוקיות בין מצב רפואי, מורכבות המחלה, עוצמת הכאב, כמות משככי הכאבים שברקע, משקל גוף, גובה, גיל וכיוצ"ב למינון נדרש אידיאלי. כמו כן, אין עדות חד משמעית, עקבית לעדיפות מוצר קנביס מסוג מסוים (או בכינויו "זן") למחלה ספציפית ועדיין יש מקום למחקר מקיף לגבי אופי השימוש במוצרי הקנביס השונים, יעילותם ומינונים מדויקים.

במקביל להתרחבות ההבנה והידע של המכניזם הפיזיולוגי והפרמקולוגי של קנביס, עולה הצורך לביסוס קווים מנחים לקביעת מינון. היק"ר שואף להביא למצב של יצירת תכנית טיפול מובנה להתאמת המינון בתקופת הטיפול בקנביס.

החוקרים במחקר על סמך המאמר "Medicinal Cannabis: Rational guidelines for dosing", השתמשו בקנביס אשר הכיל ריכוז ממוצע של 19% THC ואשר נמצא בהתאמה למתן 44-88 מ"ג ליום של THC. כמו כן החוקרים נעזרו בנתונים של שני מחקרים נוספים. במחקר הראשון נבחן מתן 87.5 מ"ג ליום THC עבור בן אדם בגודל ממוצע (Chang and co-workers) ובשני מתן 35 מ"ג ליום THC עבור בן אדם בגודל ממוצע (Vinciguerra and co-workers), כאשר הנחת היסוד במחקר זה היא כי "אדם בגודל ממוצע" הוא בגובה 1.70 מטר, במשקל 63.6 ק"ג ובעל שטח פנים של 1.75 מ"ר.

עיקר המחקר התייחס לקנבינואיד THC, יתר הקנבינואידים נבחנו לרמה נמוכה יותר. המחקר התבסס על הקווים המנחים כפי שפורסם על ידי היצרן ואושר על ידי ה-FDA בהוראות המרשם של המוצר Dronabinol, אשר מיועד למתן אורלי, מכיל THC בלבד ובעל מודל פרמקוקינטי ידוע. באמצעות השוואת מתן Dronabinol במודל מינון קונסרבטיבי של 2.5-60 מ"ג ליום, לבין מתן שאיפתי (באמצעות עישון) במינון אקוויוולנטי למשקל גוף, של קנביס בצורתו הטבעית המכיל ריכוז קבוע של הקנבינואיד THC המליצו החוקרים על מודל מינון לצריכת קנביס בצורתו הטבעית באמצעות עישון.



IMC-GCP קנביס רפואי – חוברת מידע ומדריך רפואי (טיוטה)

עמוד 72 מתוך 134	עדכון 1: ינואר 2017 עדכון 2: דצמבר 2017	מספר הנוהל: 154	תאריך: יולי 2016
------------------	--	-----------------	------------------

החוקרים ממליצים כי יש להמשיך במודל טיטרציה להמשך קביעת המינון האפקטיבי בדומה לטיטרציית מינון של Dronabinol, אשר מהווה מוצר המוגדר באופן נהיר, בעל פרדיגמת מינון מאושרת וזמינה מה-FDA.

יחד עם זאת יש צורך להתחשב בפרמטרים הבאים הרלוונטיים לצריכת קנביס בצורתו הטבעית:

1. THC אינו הקנבינואיד היחיד הפעיל קלינית ופרמקולוגית.
2. ההשפעות של THC מתווכות באופן ברור עם קנבינואידים אחרים, אשר גם להם השפעות ייחודיות משל עצמם.
3. טולרנטיות המטופל.
4. דרכי המתן השונות אשר יכולות להשפיע מבחינת שיעור הספיגה והזמינות ביולוגית.
5. הטבלה הנ"ל מתארת את הרציונל לבניית תכנית טיפולית במודל טיטרטיבי לשינוי כמות תלוי פוטנטיות המוצר, כמפורט בהמשך.

כמות הקנביס החודשית (גרם)			כמות הקנביס היומית (גרם)			כמות ליממה
בהתאמה לכמויות אקוויוולנטיות של THC [לפי המאמר ותיאום למודל המינון של Dronabinol]			בהתאמה לכמויות אקוויוולנטיות של THC [לפי המאמר ותיאום למודל המינון של Dronabinol]			של THC על פי מודל מינון של Dronabinol (mg)
"קנביס T20/C4"	"קנביס T15/C3"	"קנביס T10/C2"	"קנביס T20/C4"	"קנביס T15/C3"	"קנביס T10/C2"	
20%)	15%)	10%)	20%)	15%)	10%)	
(THC)	(THC)	(THC)	(THC)	(THC)	(THC)	
3.0	4.9	9.1	0.10	0.16	0.30	2.5
9.5	12.5	18.9	0.31	0.41	0.62	10
28.3	37.4	56.3	0.93	1.23	1.85	30
56.6	74.9	112.5	1.86	2.46	3.70	60



IMC-GCP קנביס רפואי – חוברת מידע ומדריך רפואי (טיוטה)

עמוד 73 מתוך 134

עדכון 1: ינואר 2017
עדכון 2: דצמבר 2017

מספר הנוהל: 154

תאריך: יולי 2016

מדרגות הפרוטוקול הטיפרטיבי לשינוי כמות (תלוי הפוטנטיות) של מוצרי הקנביס

CBD Rich							THC Rich							E.P	
8		7		5.5		5		4		6.5		6		8	
T0 C24		T1/C20		T3/C15		T5/C10		T10/C2		T10/C10		T15/C3		T20/C4	מוצר הקנביס
<u>20</u>	↔	<u>20</u>	↔	20	↔	<u>20</u>	↔	<u>20</u>	↔	<u>20</u>	→	20	→	20	כמות קנביס לחודש (גרם)
↓	↘	↓	↘	↓	↘	↓	↘	↓	↘	↓	↘	↓	↘	↓	
30	←	30	←	30	←	30	↔	30	→	30		30		30	
↓		↓		↓		↓		↓	↘	↓	↘	↓	↘	↓	
40	←	40	←	40	←	40		40	→	40		40		40	
↓		↓		↓		↓		↓	↘	↓	↘	↓	↘	↓	
50	←	50	←	50	←	50		50	→	50		50		50	
		↓		↓		↓		↓	↘	↓	↘	↓	↘	↓	
*		60	←	60	←	60		60	→	60		*		*	
*		*		*		*		*		*		*		*	

- ניתן להתחיל טיפול/ים בהתאם למפורט בפרק 11 – "התאמת סוג הטיפול המתאים למטופל", רק באחת מנקודות ההתחלה המסומנות ב- 20 (קו תחתון).
- ניתן להתקדם רק בין מדרגות טיפול שביניהן מסומן חיץ (←) ולכיוון אותו מורה החץ.
- במידה ומדרגת טיפול מובילה לתגובה שאינה רצויה, מומלץ לחזור למדרגת הטיפול הקודמת. ניתן לשקול גם חזרה לנקודת טיפול התחלתית אחרת אשר לדעת הרופא המטפל ראויה לטיפול מבחינת סוג המוצר והפוטנטיות.
- כמות קנביס לחודש הינה הכמות המקסימלית בגרם קנביס להמלצה/רישיון לחודש קלנדר (בהתחשב בפחת ושארית של חודש ממוצע) לצריכה.
- תא בו מופיע * מסמן כמות חודשית אשר אינה מומלצת, אלא בצירוף הסבר מנומק ומפורט מהרופא מדוע נדרשת כמות מיוחדת זו.
- מוצרי הקנביס ארוזים באריזות במשקל כולל של הקנביס (נטו) של 10 גרם בכל אריזה.



IMC-GCP קנביס רפואי – חוברת מידע ומדריך רפואי (טיוטה)

עמוד 74 מתוך 134	עדכון 1: ינואר 2017 עדכון 2: דצמבר 2017	מספר הנוהל: 154	תאריך: יולי 2016
------------------	--	-----------------	------------------

פרוטוקול ניהול הטיפול בקנביס





עמוד 75 מתוך 134	עדכון 1: ינואר 2017 עדכון 2: דצמבר 2017	מספר הנוהל: 154	תאריך: יולי 2016
------------------	--	-----------------	------------------

13. המלצה להתאמת המינון וזמני הצריכה במהלך יממה באמצעות מודל טיטרציה

ישנן שתי שיטות לחלוקת הכמות החודשית של הקנביס על פני ימות השבוע ובמהלך היממה בהתאם לסוג "מוצר/קנביס" אשר אושרו ושילובם. שתי השיטות טובות. יחד עם המטופל ניתן לבחור בשיטה הנוחה. חשוב לשים לב כי התאמת המינון על פני ימות השבוע, כפי שמצוין בדוגמאות מטה מתייחס לצריכה מקסימלית בהתאמה למינון החודשי הנתון, כאשר הכלל המנחה בתהליך הטיטרציה הוא: יש ליטול את המינון הנמוך ביותר המשיג את מטרת השימוש.

	<u>שיטה 1</u>	<u>שיטה 2</u>
מינון	שימוש ב"מוצר קנביס" יחיד	שימוש ביותר מ"מוצר קנביס" אחד
יתרונות	שיטה פשוטה המפחיתה את הסיכון לבלבול בין "מוצרי הקנביס" ומאפשרת הסתגלות הדרגתית לטיפול	השיטה מאפשרת חלוקה אחידה יותר של המינון על פי הצורך
חסרונות	סוג "מוצר קנביס" אחד לא תמיד יתאים למטופל לכל שעות היממה	חלוקת "מוצרי הקנביס" על פני היממה אינה אחידה. שימוש במספר מוצרים שכל אחד בעל ריכוז מרכיבים שונה עלול לגרום לבלבול ביניהם

המינון היום יומי הינו אישי מאוד ומצריך התאמה באמצעות תהליך טיטרציה של המינון בתוך שעות היממה. כל מטופל זקוק למספר שונה של שאיפות/טיפות על מנת לספק את ההקלה האפקטיבית ביותר, עם מספר ועוצמת התופעות הלא רצויות הנמוכים ביותר.

מומלץ להתחיל את הטיפול ב"מוצר/קנביס" במינון התחלתי ליממה של 1 עד 2 שאיפות/טיפות פעם אחת ביממה או מחולק לשתי פעמים. בכל מקרה אין לעבור בתחילת הטיפול כמות של 1 עד 2 שאיפות/טיפות פעמיים ביממה.

לאחר מכן ניתן באופן הדרגתי ואיטי לעלות במינון עד להסתגלות. תהליך הדרגתי זה נועד על מנת לבחון את השפעת הטיפול ואת הופעתן של תופעות לוואי בלתי רצויות.

במהלך החודש ניתן לעלות באופן הדרגתי במספר השאיפות/טיפות וזמני הנטילות במהלך היום, על פי הנחיות הרופא המטפל עד להגעה למינון יומי המשיג את ההקלה הרצויה בתסמינים. המינון האפקטיבי הנדרש להטבה הינו לרוב נמוך מהמינון הגורם לתופעות פסיכואקטיביות.



IMC-GCP קנביס רפואי – חוברת מידע ומדריך רפואי (טיוטה)

עמוד 76 מתוך 134	עדכון 1: ינואר 2017 עדכון 2: דצמבר 2017	מספר הנוהל: 154	תאריך: יולי 2016
------------------	--	-----------------	------------------

לאחר שנמצאו מספר השאיפות/טיפות במהלך היממה, אשר משיגות עבור המטופל את ההקלה בתסמינים, ניתן להתאים את ההפרש ביניהם בהתאם להרגשת המטופל.

בממוצע בסיגריה של 1 גרם יש כ- 18 שאיפות ובממוצע ב- 1 מ"ל יש כ- 18 עד 20 טיפות.

בהדרכה ושימוש נכונים בקנביס, ובהנחה של חלוקה יומית ל- 4 עד 6 זמני נטילות ביממה, יגיע המטופל לכ-20 גרם של כמות קנביס מומלצת חודשית. הגעה להשפעה אפקטיבית מיטבית עשויה לקחת שבועות עד מספר חודשים.

בתקופת הטיפול הראשונית עד למצב בו המטופל התייצב על המינון היומי והחודשי האפקטיבי ביותר עבורו, מומלץ לבצע מעקב יומי אישי במקביל לתהליך הטיטרציה.

מילוי טבלה כדוגמת הנ"ל יסייע למטופל ולרופא המטפל במעקב של השפעת הטיפול והאפקטיביות שלו ויסייע בתהליך הטיטרציה להשגת השפעת טיפול מיטבית.



IMC-GCP קנביס רפואי – חוברת מידע ומדריך רפואי (טיוטה)

תאריך: יולי 2016	מספר הנוהל: 154	עדכון 1: ינואר 2017 עדכון 2: דצמבר 2017	עמוד 77 מתוך 134
------------------	-----------------	--	------------------

דוגמא לטבלת איזון עצמית

יום 7	יום 6	יום 5	יום 4	יום 3	יום 2	יום 1	יום הטיפול
....	1 שאיפה בוקר 1 שאיפה צהריים 1 שאיפה ערב	1 שאיפה בוקר 1 שאיפה צהריים 1 שאיפה ערב	1 שאיפה בוקר 1 שאיפה ערב	1 שאיפה בוקר	מינון סימפטומים
1	1	3	4	4	5	6	כאב (0 - 10) 0 – ללא כאב 10 – כאב בלתי נסבל
עזר 7) (שעות)	עזר (7 שעות)	עזר חלקית 5) (שעות)	עזר חלקית (4 שעות)	עזר חלקית (3 שעות)	עזר חלקית (3 שעות)	לא עזר (2 שעות)	שינה (לא עזר, עזר חלקית, עזר) לפרט מס' שעות שינה ללא כאב
עזר	עזר	עזר	עזר	עזר חלקית בחילות בלילה	עזר חלקית הקלה בבוקר	עזר חלקית הקלה בבוקר	בחילות (לא עזר, עזר חלקית, עזר) נא לפרט
עזר	עזר	עזר	עזר	עזר	עזר חלקית בעיקר בבוקר	עזר חלקית בעיקר בבוקר	תיאבון (לא עזר, עזר חלקית, עזר) נא לפרט
ללא	ללא	ללא	ללא	סחרחורת קלה	סחרחורת	ללא	תופעות שליליות כגון: סחרחורת, הקאה, שלשול נא לפרט



IMC-GCP קנביס רפואי – חוברת מידע ומדריך רפואי (טיוטה)

עמוד 78 מתוך 134	עדכון 1: ינואר 2017 עדכון 2: דצמבר 2017	מספר הנוהל: 154	תאריך: יולי 2016
------------------	--	-----------------	------------------

לסיכום, הצלחת הטיפול בקנביס רפואי במודל טיטרציה למינון מדויק הוא תהליך מורכב, שקשור במגוון נושאים ובין היתר קשור באיזון הטיפול בקנביס, אשר יכול להיות ארוך. אחת הבעיות במציאת המינון המדויק המתאים היא מידת ההתמדה של המטופל בתהליך הטיטרציה הארוך.

ישנם מטופלים הסבורים כי הם יודעים כיצד הקנביס משפיע לאחר כשבוע, למרות שבחלק נכבד מן המקרים ניתן להגיע לאיזון והתאמה רק לאחר מספר חודשים.

חשוב להדגיש, כי כמו להרבה מוצרים לשימוש רפואי יכולה להיווצר גם לקנביס עם הזמן במידה מסוימת סבילות (Tolerance) ובהתאם לכך יכול להיווצר צורך בשינוי באופן הטיפול. השינוי יכול להיעשות באחת מהדרכים המקובלות כגון: החלטה על תקופת הפוגה בטיפול, שינוי "מוצר הקנביס" לפרק זמן או באופן תדיר, או שינוי המינון.

טרם דווח על מציאת קורלציה בין גובה המינון לבין משקל. בעת הזו לא ניתן לחזות מראש מינון למטופל כמו גם שלא ניתן לחזות מה תהיה התגובה לקנביס. לכן, יש להתחיל את הטיפול במינון נמוך, להיות במעקב ולבצע את הטיטרציה – עליה הדרגתית עד למציאת המינון האופטימלי, תוך איזון בין יעילות הטיפול לבין תופעות הלוואי.

הצלחת הטיפול בקנביס רפואי תלויה בביצוע מעקב רפואי נאות, לראות את המטופל לפגישות וביקורות עיתיות. אמנם קיימים מכשולים אובייקטיביים וכן שיקולים מעשיים, אך רק על ידי מעקב הדוק ניתן יהיה באמת להבין את השפעת הטיפול ולנטרו כהלכה.

יש להיות ער לעובדה כי ישנם מטופלים החושבים כי טיפול בקנביס הינו סוג של קסם, אשר יצליח בתוך ימים לפתור את כל הבעיה אך אין זה כך. יש להעמיק במעקב הרפואי ובתהליכים הדרושים למציאת המינון האופטימלי למטופל.

על הרופא המטפל האחריות להתאמת הטיפול הראוי מבחינת סוג המוצר, הכמות החודשית, הפוטנציאל, ומינון הקנביס היומי למטופל.



עמוד 79 מתוך 134	עדכון 1: ינואר 2017 עדכון 2: דצמבר 2017	מספר הנוהל: 154	תאריך: יולי 2016
------------------	--	-----------------	------------------

14. קווים מנחים והמלצות לשימוש אפקטיבי בקנביס רפואי

שאיפתו של כל חולה היא להגיע לאפקט טיפולי משמעותי ולהקלה בסימפטומים האופייניים לאינדיקציה בגינה הוא מקבל קנביס. לדוגמה, כאשר האינדיקציה היא כאב, מספר מחקרים מראים כי שינוי כאב נתפס בעיני החולה כמשמעותי כאשר שיעור הפחתת הכאב עומד על 3 נקודות לפחות (על פי סרגל בין 0 ל-10, בו "0" מציין מצב ללא כאב ואילו "10" מציין את הכאב החזק ביותר שניתן לדמיין). יש לפיכך לשאוף להגיע לפחות למידה זו של הפחתת כאב, ומקובל לנסות ולהגיע לעצמת כאב הנמוכה מ-4 על פני אותו סרגל.

יחד עם הנ"ל, אין שום חובה על הרופא להתוות או להמליץ על טיפול בקנביס, אך באם החליט כן, ההמלצה חייבת לעמוד באמות המידה המקצועיות ולתאום את שיקול דעתו. בכך אין שום הבדל בין המלצה לשימוש בקנביס לבין כל המלצה אחרת שממליץ רופא למטופליו. יש לתכנן את הטיפול בקנביס רפואי יחד עם המטופל ולשתפו באופציות הטיפוליות הקיימות, בדגש על היתרונות והחסרונות של כל אופציה. חשוב שהמטופל ידע כי התוכנית הטיפולית הינה דינמית וברת שינויים, בהתאם לתגובה הקלינית ולתופעות הלוואי.

קיימת שונות רבה בין מטופלים מבחינת הסבילות ומידת התגובה לקנביס. אצל חלק מן המטופלים ניתן יהיה לזהות תגובה מיטיבה תוך פרק זמן של כשבוע עד מספר שבועות. רבים מן המטופלים יגיבו למינון נמוך של הקנביס ואחרים יגיבו רק בהגעה למינון גבוה יחסית. תופעות לוואי עלולות להתפתח בכל מינון. לאור זאת, קשה מאוד לקבוע פרק זמן מינימלי מחייב לניסיון טיפולי או מינון סף מחייב לגבי "מוצר קנביס" כלשהו. לפיכך, לפי הידע הנצבר נקבע כי לאחר תחילת הטיפול וקביעת הכמות החודשית והמינון היומי, יש לטפל כחודשיים לפחות לפני המלצה על שינוי כמות/מוצר.

אצל חלק מהמטופלים ניתן לשקול שינוי כמות חודשית תוך פרק זמן קצר (2-3 חודשים) ואילו אצל אחרים, התאמת המינון היומי בכמות החודשית המאושרת, תאריך תקופה ארוכה יותר. לעתים האפקט המושג ע"י הטיפול בקנביס אינו אופטימלי, כלומר המטופל מדווח על כך שהכאב קיים (גם אם בעוצמה נמוכה יותר) ויחד עם זאת ניכרת השפעה חיובית על איכות חיי המטופל, כלומר הכאב פסק מלהפריע לניהול אורח חיים תקין ופרודוקטיבי. במידה ולאחר תקופת בחינת האפקט הטיפולי של "מוצר/י הקנביס" למטופל במינונים עולים לא הושג אפקט טיפולי משמעותי, יש מקום להגדרת הניסיון הטיפולי ככישלון.



IMC-GCP קנביס רפואי – חוברת מידע ומדריך רפואי (טיוטה)

עמוד 80 מתוך 134	עדכון 1: ינואר 2017 עדכון 2: דצמבר 2017	מספר הנוהל: 154	תאריך: יולי 2016
------------------	--	-----------------	------------------

בנוסף, השימוש בקנביס עלול לגרום לתופעות לוואי ועל כן יש להעלות במינון בהדרגה. אי היכולת להגיע למינון אפקטיבי עקב התפתחות תופעות לוואי בלתי רצויות, בטרם הושגה הקלת כאב משמעותית, יוגדר אף הוא ככישלון טיפולי. כישלון טיפולי ב"מוצר קנביס" אחד, בעיקר עקב הופעת תופעות לוואי, אינו שולל החלפת/שילוב ב"מוצר קנביס" אחר בריכוז חומרים פעילים שונה או בעל תצורת מתן שונה. יתכן כי "מוצר קנביס" אחר/נוסף יאפשר הקלה משמעותית ואפקט טיפולי רצוי ואפקטיבי במחיר תופעות לוואי מופחתות. בהעדר עדויות נוספות, מומלץ הטיפול באמצעות שילוב בין "מוצרי קנביס" מדוגמת מקור אופי סאטיבה/אינדיקה, על מנת להשיג אפקט מתאים לשעות היממה כולה.

אחריות הרופא המטפל להבהיר למטופל את ההשלכות של כל טיפול – במקרה של קנביס ובמקום שרופא סבור שמטופל אינו כשיר רפואית לנהוג, בין בשל טיפול בקנביס ובין מכל טעם אחר – חובתו להוציא בעניינו הודעת מטפל לפי פקודת התעבורה, כפי שחובתו להוציא הודעת מטפל לפי חוק כלי ירייה אם סבור שהמטופל עלול להיות מסוכן לעצמו או לזולתו וכל האמור בין אם מדובר בטיפול בקנביס ובין כל טיפול אחר.

הדרכה רוקחית וקלינית המכוונת להתקדמות הדרגתית ובקצב אחיד של מהלך הטיפול בקנביס, תסייע בטיפול הרפואי. במפגש שבין הרופא המטפל ו/או הרוקח למטופל, על הרופא המטפל והרוקח להסביר מהו קנביס, מהן תופעות הלוואי העשויות לחול וכמובן פירוט על דרך הנטילה המומלצת. על הרופא המטפל להקפיד על טיפול בתהליך הדרגתי באמצעות ניטור טיטרציה, עד להגעה למינון האופטימלי.

למרות השפעתו הכמעט מיידית של נטילת קנביס במתן שאיפתי, קנביס רפואי אינו טיפול חירום, אלא טיפול הדרגתי וארוך טווח הנשען על נטילות סדורות וקבועות.

תחילת השימוש במוצר הקנביס הרפואי

1. מומלץ להתחיל את השימוש בקנביס הרפואי כאשר נמצאים בבית.
2. מומלץ להתחיל את השימוש בקנביס בפעם הראשונה באווירה נינוחה ובנוכחות מבוגר אחראי נוסף.
3. צריכת קנביס עשויה לגרום לירידה בערכי הסוכר בדם ועשויה לגרום לתחושת עייפות וסחרחורת. מומלץ להצטייד בחטיף או ממתק או במשקה קל צונן וממותק.
4. יש להתחיל במינון מינימאלי ולעקוב אחרי ההשפעה, רצוי לנהל טבלת מעקב.
5. תחילתו של הטיפול הוא ב- 1-2 שאיפות/טיפות ליממה ובאמצעות תהליך טיטרציה ניתן להגיע למינון המתאים של שאיפות/טיפות ביום ובמרחקי זמן קבועים עד להקלה ושיפור בסימפטומים בהם הוא נועד לטפל.



IMC-GCP קנביס רפואי – חוברת מידע ומדריך רפואי (טיוטה)

עמוד 81 מתוך 134	עדכון 1: ינואר 2017 עדכון 2: דצמבר 2017	מספר הנוהל: 154	תאריך: יולי 2016
------------------	--	-----------------	------------------

6. מומלץ להיעזר בטבלת האיזון העצמי שבפרק הקודם.
7. על מנת להקל את תהליך האיזון העצמי, מומלץ בשבועות הראשונים, לנהל מעקב קפדני על הסימפטומים בעת השימוש ולאחריו.
8. ניהול טבלת איזון עצמי תסייע לרופא המטפל להתאים את המינון החודשי האישי הנדרש בהמשך של הטיפול.
9. תהליך למידת ההשפעה האינדיווידואלית תימשך כשבועיים עד חודשים ספורים, עד התייצבות במינון אופטימלי.

המלצות לשימוש אפקטיבי במוצר קנביס הנצרך בתצורת מתן שאיפתי

יש לשקול את יתרונות המתן בשאיפה (השפעה מהירה) מול חסרונות ובכללם נזקי עישון פוטנציאליים, עישון פאסיבי בסביבת המטופל ונזקי עישון ותוצרי שריפה.

במוצרי הקנביס אין כל חומרים משפרי בערה או משפרי טעם ועל כן טיפול באמצעות שאיפה עשוי להיות מלווה בתחושת צריבה וכיח.

על מנת שהטיפול יהיה אפקטיבי, אין להוסיף שום חומר מכל סוג שהוא למוצר הקנביס (כולל טבק), מוצר הקנביס ראוי לשימוש. כל שינוי או תוספת עשוי לפגוע בתועלת הרפואית של המוצר והטיפול. על מנת להקל על תחושת צריבה שעשויה להופיע מומלץ לצרוך בזמן הטיפול ולאחריו מים צוננים או משקה קל צונן וממותק.

1. **אחיזה נכונה** – יש לאחוז במוצר הקנביס כשהוא בתצורת השימוש (בין אם בגלילית או במשאף) ביד החזקה, ובגלילית: באזור פיית השאיפה (הפילטר) באמצעות שתי אצבעות - האגודל והאצבע המורה, ביד השנייה יש לאחוז במצת-מבער. יש להבעיר תחילה כשהמוצר ביד ולא לא בפה (בשונה מעישון סיגריה רגילה - מסחרית). הדרך טובה ביותר היא להדליק עם מצת-מבער בעל להבה חמה ומרוכזת.
2. **הבערה** - בשלב ראשון, מחזיקים את הגלילית ביד ו"שורפים" את פני השטח של קצה הגלילית הרחוק מפיית השאיפה (הפילטר) בלהבה, עד שהופכת כתומה על מנת ליצור בערה אחידה.
3. **שאיפה** – שאיפת מוצר הקנביס אינה בהכרח כשאיפת סיגריה רגילה (מסחרית). פעולת השאיפה המומלצת: יש להצמיד בעדינות את השפתיים על קצה פיית השאיפה ולשאוף פנימה אל חלל הפה בעדינות ובעוצמה קבועה, למשך אחת עד שלוש שניות. לאחר מכן להרחיק את פיית השאיפה מהשפתיים ולהמשיך את השאיפה אל הקנה והריאות. מומלץ להשתדל ולהקפיד על שאיפה בזמן מדוד ובעוצמה עדינה וקבועה האורכת כשתיים עד שלוש שניות.



IMC-GCP קנביס רפואי – חוברת מידע ומדריך רפואי (טיוטה)

עמוד 82 מתוך 134	עדכון 1: ינואר 2017 עדכון 2: דצמבר 2017	מספר הנוהל: 154	תאריך: יולי 2016
------------------	--	-----------------	------------------

יש לשאוף בנחת, לא חזק ולא מהר – אם לוקחים שאיפות חזקות ועוצמתיות, גדולות ותכופות מידי - הלהבה תתחמם מאוד ועשוי להופיע צריבה בדרכי הנשימה, שיעול וכיוח.

אם אין בערה או הבעירה אינה אחידה, ניתן ובזהירות רבה, להיעזר במצת לבערה, כאשר הגלילית בין השפתיים ולהבעיר את קצה הגלילית תוך כדי שאיפה עדינה.

כלל אצבע טוב: הפרש של כ- 30 עד 60 שניות בין שאיפה לשאיפה (בהתאם למינון השאיפות שניתן על ידי הרופא המטפל).

4. **נשיפה** - לאחר השאיפה המדודה, יש להוציא את מוצר הקנביס מבין השפתיים ולנשוף החוצה בקצב ובעוצמה מבוקרת. גם נשיפה מהירה מידי עלולה ליצור תחושת צריבה, שיעול וכיוח.

5. במידה ויש לחזור ולהשתמש במוצר הקנביס, יש להניחו על מאפרה נקייה עד אשר יכבה, בשום אופן אין לכבותו באמצעות חומר זר, גם לא מים.

המלצות לשימוש במיצי שמן קנביס למתן תת לשוני

תחת הלשון ישנם כלי דם אליהם מתבצעת ספיגת המיצי המהול בשמן - ישירות אל מחזור הדם. זאת בשונה מבליעה, שם מרכיבי המיצי עשויים לעבור תהליכי פירוק ראשוניים כבר במערכת העיכול (אפקט המעבר הראשון).

כלומר על ידי מתן תת לשוני, סביר כי זמינות החומרים הפעילים במחזור הדם תהיה גבוהה יותר.

1. שמני הקנביס הרפואי המיוצרים, מכילים מיצי צמח הקנביס המהול בשמן (כגון שמן שומשום, שמן זית ועוד).
2. יש לוודא היעדר רגישות של המטופל לסוג השמן שבו מהול מיצי הקנביס.
3. יש להתחיל בטיפה אחת מתחת ללשון, להמתין 3-4 שעות, תוך מעקב אחר ההשפעה.
4. לספיגה יעילה יש להמתין לפחות 15 דקות עד לשתיה או אכילה.
5. לאחר מספר ימים, במידה וההשפעה חלקית, או שלא ניכרת/מורגשת השפעה כלל, ניתן להוסיף טיפה נוספת ובמרווחי זמן של לפחות 4 שעות בין זמני הנטילה.
6. תהליך למידת ההשפעה, יימשך כשבועיים עד התייצבות במינון האופטימאלי.
7. בכל מקרה, אין לעבור על המינון היומי אשר נקבע על ידי הרופא.
8. מומלץ לשמור את שמן הקנביס במקרר.



עמוד 83 מתוך 134	עדכון 1: ינואר 2017 עדכון 2: דצמבר 2017	מספר הנוהל: 154	תאריך: יולי 2016
------------------	--	-----------------	------------------

15. שימוש מזיק (Abuse) ופיתוח תלות/התמכרות (Dependence) לקנביס

במאמר שפורסם בכתב העת JAMA Psychiatry מדווחים החוקרים על ממצאי מחקר חדש, אשר מהם עולה כי בקרב מבוגרים המשתמשים בקנביס קיים סיכון מוגבר להפרעות שימוש באלכוהול וסמים, כולל תלות בניקוטין. הממצאים במחקר מעידים בבירור על הסיכונים הכרוכים בשימוש בקנביס גם במינונים נמוכים יחסית.

החוקרים בחנו את השימוש בקנביס והסיכון להפרעות פסיכיאטריות וכן הפרעות שימוש באלכוהול וסמים ובניקוטין. במדגם מייצג שכלל למעלה מ-34,000 מבוגרים בארצות הברית, שלקחו חלק בסקר National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. הם נשאלו בשנים 2001-2002 (גל 1) ושוב לאחר שלוש שנים 2004-2005 (גל 2).

מניתוח הנתונים עלה כי שימוש בקנביס בגל ה-1, עליו דיווחו 1,279 מבוגרים, היה קשור בקשר מובהק עם הפרעות שימוש באלכוהול וסמים ובניקוטין בגל ה-2, אך לא זוהה קשר עם הפרעות חרדה או מצב רוח.

החוקרים מדווחים כי עם שימוש בקנביס יחס הסיכויים להפרעת שימוש באלכוהול היה גבוה פי 2.7, יחס הסיכויים להפרעת שימוש בסמים היה גבוה פי 2.6, עם יחס סיכויים של 1.7 לתלות בניקוטין.

החוקרים הודו כי הופתעו מעט מהעדר סיכון מוגבר להתפתחות הפרעות חרדה ומצב רוח בקרב אלו שהשתמשו בקנביס וציפו כי לקנביס תהיה השפעה על כל ההפרעות, אך מהנתונים נראה כי הקשר ספציפי יותר להפרעות שימוש בסמים ואלכוהול.

אף על פי שהמחקר אינו יכול לבסס קשר סיבתי בין שימוש בקנביס ובין הופעת הפרעות שימוש בחומרים, יש לקחת בחשבון הפרעות פסיכיאטריות אלו בהערכה הקלינית ותכנון הפרוטוקול הטיפולי.

שימוש תכוף וממושך בקנביס טומן בחובו פוטנציאל לפיתוח תלות פיזית ונפשית (התמכרות). במקומות רבים בעולם כדוגמת ארה"ב, קנדה ואוסטרליה התמכרות לקנביס היא אחת הנפוצות ביותר, מיד אחרי טבק ואלכוהול. מחקרים מראים כי אחד מכל תשעה משתמשים עתיד לפתח תלות בקנביס (בעיקר בקרב אלו שהחלו שימוש בגיל העשרה).

התמכרות מוגדרת כ"מחלה מוחית כרונית" המופיעה בשל שינויים נוירו-פלסטיים ברמה העצבית וברמה המולקולרית במוח, חלקם הפיכים וחלקם בלתי הפיכים ואשר מתרחשים כתוצאה משימוש בסמים. ההתמכרות הינה מחלה בעלת



עמוד 84 מתוך 134	עדכון 1: ינואר 2017 עדכון 2: דצמבר 2017	מספר הנוהל: 154	תאריך: יולי 2016
------------------	--	-----------------	------------------

מאפיינים התלקחותיים חוזרים ונשנים עם היבטים ביו-פסיכו-סוציאליים, המאופיינת בהתנהגות אובססיבית-קומפולסיבית לחיפוש אחר סמים, אלכוהול או חומרים פסיכו-אקטיביים אחרים ונטילתם למרות התוצאות השליליות הנגזרות מכך. ההתמכרות מאופיינת בקיומה של תלות גופנית (Dependence), תלות זו כוללת תסמיני גמילה בהיעדר הסם מחד וכמיהה (craving) לסם מאידך.

שימוש מזיק/לרעה מוגדר כתבנית שימוש בחומר פסיכו-אקטיבי הגורם נזק לבריאות בין אם נזק גופני או נפשי וזאת למרות המודעות לנזק שהמשך השימוש גורם.

סבילות כל חומר שנצרך בכמויות גדולות ומפר את האיזון בגוף, המוח נוטה לפתח אליו סבילות ולהסום את השפעתו. מנגנון מפצה זה של הגוף קיים גם בהתנהגויות ממכרות כמו משחקי מחשב ובעת שימוש בחומרים ממכרים שונים כולל תרופות מרשם.

מרבית ההתמכרויות נובעות משילוב בין גורמים פסיכולוגיים ופסיכו-סוציאליים, מועדות גנטית, כאשר קיימים הבדלים בין התמכרויות לחומרים להתמכרויות לדפוס התנהגות שונים, לעיתים קיים שילוב של התמכרויות.

התמכרויות לחומרים פסיכו-אקטיביים כסמים ואלכוהול נובעות משילוב בין גורמים ביוכימיים וגנטיים המגבירים את הפגיעות להתמכרות לבין גורמים פסיכו-חברתיים והתנהגותיים: היעדר מיומנויות התמודדות ו/או ויסות רגשי נלווים למצוקות רגשיות ו/או אירועי חיים מלחיצים ומביאים לשימוש בחומר כאמצעי התמודדות חליפי. החיזוק החיובי (הפחתת המצוקה) הנגרם מהשימוש בחומר גורם לשימוש הממושך בו ולתהליך התמכרות.

התמכרויות להתנהגויות (הימורים, צפייה בטלוויזיה, מין, אינטרנט, אכילה ועוד) שונות בגורמיהן הראשוניים אך במרבית המקרים מהווה ההתמכרות דרך בלתי יעילה להתמודדות עם קשיים שונים. בדומה להתמכרות לחומרים, גם ההתמכרות להתנהגות מביאה להקלה בטווח הקרוב ולאורך זמן מתפתחת בה תלות. במקרים רבים ההתמכרות נובעת מתופעה הנקראת "ריפוי עצמי" (self-medication), המתארת שימוש בסם על מנת להקל על מצבים רגשיים כמו תחושת חוסר שייכות, שעמום, חרדה ודיכאון. הסם הופך לאמצעי התמודדות עם קשיים יומיומיים בעבודה, בתחום החברתי או במערכות יחסים. עישון קנביס לצורך "ריפוי עצמי" מאפיין שימוש לרעה בקנביס ויכול להוביל להתמכרות.

בשנים האחרונות נפוץ "ריפוי עצמי" באמצעות קנביס לצורך התמודדות עם הפרעות קשב וריכוז. נראה כי הסובלים מהפרעה מרגישים כי הסם מאט את קצב החשיבה ופעלתנות היתר הנלווים להפרעה זו. הדעות הרפואיות ומחקרים מעידים כי לכאורה, שימוש לאורך זמן בקנביס עלול לפגוע בזיכרון וביכולת הריכוז וצפוי להחמיר את ההפרעה.



IMC-GCP קנביס רפואי – חוברת מידע ומדריך רפואי (טיוטה)

עמוד 85 מתוך 134	עדכון 1: ינואר 2017 עדכון 2: דצמבר 2017	מספר הנוהל: 154	תאריך: יולי 2016
------------------	--	-----------------	------------------

אבחון התמכרות:

על פי ארגון הבריאות העולמי ניתן לאבחן התמכרות כאשר מתקיימים שלושה מששת הקריטריונים הבאים:

- קיימת תשוקה עזה או דחף כפייתי לשימוש בחומר או ביצוע הפעילות אליה האדם מכור.
- קיים קושי בשליטה על כמות ומשך זמן השימוש בחומר, או קושי בהגבלת זמן העיסוק בפעילות הממכרת.
- הופעת 'תסמיני גמילה' (תגובות גופניות) ללא שימוש בחומר או קיום הפעילות הממכרת.
- קיומה של סבילות- נדרשת כמות הולכת וגדלה של החומר לשמירה על האפקטיביות שלו או צורך בהגברת העיסוק בפעילות הממכרת.
- השימוש בחומר או הפעילות הממכרת בא על חשבון היבטי חיים משמעותיים (חיי חברה, לימודים, עבודה, משפחה).
- השימוש בחומר או העיסוק בפעילות הממכרת ממשיכים למרות המודעות לנזק הנגרם בעטיים.

מלבד השימוש בקנביס לצרכים רפואיים, גם השימוש שאינו לצורך רפואי נפוץ בקרב מבוגרים וצעירים, גברים ונשים, בקרב כל שכבות האוכלוסייה, ולצערנו גם בקרב ילדים ובני נוער, על אף היותו לא חוקי. השימוש בקנביס נתפש היום בקרב רבים כלא מסוכן, לא ממכר ואף מזיק פחות מאלכוהול, ועולות קריאות להפוך את השימוש בו לחוקי. אולם, גם לסם זה ניתן להתמכר, וכמובן קיימת סכנה של מעבר ממנו לסמים קשים יותר. בשימוש בקנביס, לא תמיד מובן או ברור לאדם מתי זה נחשב שהוא עדיין בשליטה ומתי הוא החל לאבד את אותה שליטה ולהתגלגל במדרון ההתמכרות.

ההשלכות השליליות של שימוש בקנביס מתבטאות באופן שונה אצל כל משתמש בהתאמה להיקף השימוש, מידת הנזק וחומרת התלות. לעיתים בני המשפחה והחברים הקרובים הם אלו שמזהים את ההתמכרות לקנביס. המכור עלול להתייחס לטענות בזלזול ולטעון כי קנביס אינו ממכר והוא הרבה פחות מסוכן מאלכוהול או סיגריות, וכי במדינות מסוימות זה חוקי. בדיוק כפי שאלכוהול הוא סם חוקי שאסור לצרוך במינונים גבוהים גם לצריכת קנביס יש מחיר שחשוב להיות מודעים לו. לפעמים המכור מבין כי השימוש מסב נזק אך מתקשה להפסיק לבד. התמכרות היא התנהגות אובססיבית שקשה מאד להיפטר ממנה ללא עזרה. בהפסקה פתאומית של החומר עלולים להופיע תסמיני גמילה, כאשר בקנביס מדובר לרוב בתסמינים רגשיים ופסיכולוגיים, אך לעיתים גם גופניים.

אבחון עצמי על ידי המטופל:

להלן מספר שאלות היכולות לכוון את המטופל או המשתמש לבחון את עצמו האם הוא סובל מהתמכרות לקנביס. נסה/י לענות על השאלות בכנות המרבית ולבדוק עם עצמך האם איבדת את השליטה על השימוש בקנביס והאם כדאי לפנות לעזרה מקצועית:



IMC-GCP קנביס רפואי – חוברת מידע ומדריך רפואי (טיוטה)

עמוד 86 מתוך 134	עדכון 1: ינואר 2017 עדכון 2: דצמבר 2017	מספר הנוהל: 154	תאריך: יולי 2016
------------------	--	-----------------	------------------

א. בדיקת תדירות, כמות ושליטה:

- בימים בהם החלטת לקחת הפסקה, האם את/ה בכל זאת מוצא/ת את עצמך מעשן/ת קנביס?
 - האם קיבלת החלטה להשתמש פחות ויחד עם זאת את/ה מוצא/ת את עצמך מעשן קנביס באותה כמות או יותר?
 - לעומת היום בו התחלת לעשן קנביס, האם היום את/ה צורך/ת יותר חומר?
 - האם את/ה מנסה להימנע מתחושות לחץ, עצבנות או חוסר שקט על ידי כך שתמיד יש לך חומר "ספייר"?
- כמעט תמיד עליה בשימוש, הגדלת כמויות וחוסר יכולת להפסיק אפילו ליום אחד מעידים על אפשרות סבירה ביותר להתמכרות לחומר.

ב. בחינת השפעת עישון הקנביס על מעגלי החיים השונים:

חשוב/י על פעילויות שבעבר היית עושה בלי קשר לקנביס:

- האם היום את/ה חייב לעשות אותם תוך כדי עישון קנביס (יחסי מין, שינה, לימודים, בילוי עם חברים ועוד)?
 - הסתכל/י על חבריך - האם רובם או כולם משתמשים גם הם בקנביס?
 - האם את/ה מוציא כסף על קנביס יותר ממה שהיית רוצה או יותר ממה שאת מסוגל/ת?
- חברים, כסף, עבודה, לימודים ועוד הם תחומים שנוגעים עד כדי ניתוק מוחלט במצב של התמכרות. יש הטוענים שהם מצליחים לשלב בין השניים, אך בבדיקה מעמיקה נראה כי בד"כ הסם ינצח את כל השאר.

ג. השפעת הקנביס על הגוף והנפש:

- האם כאשר נגמר לך החומר את/ה חש/ה עצבנות, כעס או חוסר שקט?
 - האם ניסיונות להפסיק את השימוש גרמו לך לחוש כי החיים הפכו משעממים, עצובים וחסרי עניין?
 - האם יש עניינים שעליך לעשות אך בשל עייפות או חוסר מוטיבציה את/ה דוחה או מזניח/ה וממשיך לעשן קנביס?
 - האם את/ה ממשיך לעשן קנביס למרות סימנים של יובש בגרון, ליחה, עיניים אדומות, אובדן זיכרון, קמטים, שינוי בצבע העור ואף פראנויה?
- התמכרות לקנביס לרוב תלויה בחרדה, דיכאון, בדידות ותחושות קשות אחרות במצבי הפוגה מהסם. לרוב, על מנת לחפות על תחושות אלו, יגבירו המכורים את השימוש הן מבחינת כמות החומר והן מבחינת זמן השימוש. במידה והתשובה כן חזרה על עצמה יותר מפעם אחת מדובר ככל הנראה במצב של התמכרות לקנביס או אפיון של תחילת התמכרות ומומלץ לפנות לעזרה מקצועית.



IMC-GCP קנביס רפואי – חוברת מידע ומדריך רפואי (טיוטה)

עמוד 87 מתוך 134	עדכון 1: ינואר 2017 עדכון 2: דצמבר 2017	מספר הנוהל: 154	תאריך: יולי 2016
------------------	--	-----------------	------------------

אבחון על ידי הרופא המטפל:

לכל אורך הטיפול בקנביס רפואי באחריות הרופא המטפל להכיר ולשים לב לסימני האזהרה המעידים על התמכרות או סכנה להתמכרות. במקרים אלו יש לבצע תשאול ומעקב אחר המטופל באופן הדוק יותר מהרגיל ובמידת הצורך אף להפנות להמשך טיפול בהתמכרות.

בשלב הראשון בו הרופא המטפל שוקל להמליץ על התחלת טיפול בקנביס, עליו לבקש מהמטופל למלא שאלון CAGE-AID וזאת על מנת לבחון האם קיים סיכון או פתח לשימוש מזיק (Abuse) או האם יש למטופל מועדות להתמכרות (Dependence).

יש לשאול את השאלות הבאות בקרב מטופלים מבוגרים באופן רוטיני וחוזר. דרך זו הינה יעילה לאיתור וזיהוי מוקדם של שימוש לרעה בחומרים ולאיתור בעיות בריאותיות בשלבים מוקדמים. מהניסיון עולה כי שאלות מכוונות לזיהוי שימוש באלכוהול או בסמים, הנשאלות במהלך ראיון כללי על סגנון החיים הוכח כפחות מאיים עבור המטופלים.

1. האם אי פעם חשבת שאתה צריך להפחית את כמות שתיית האלכוהול או השימוש בחומרים/סמים?
2. האם אנשים העבירו ביקורת על השתייה שלך ועל השימוש בחומרים וגרמו לך לאי נוחות או הרגיזו אותך?
3. האם אי פעם הרגשת רע או אשם בנוגע לשתיית האלכוהול או שימוש בחומרים/סמים?
4. האם אי פעם השתמשת באלכוהול או בסמים כדבר ראשון כשקמת בבוקר על מנת להתעורר או להירגע?

כאשר מטופל עונה כן לפחות לשאלה אחת יש לשקול לבצע התערבות קצרה.

השאלון המלא הינו שאלון CAGE-AID המופיע בקישורית:

<http://www.integration.samhsa.gov/images/res/CAGEAID.pdf>

שלב ההתערבות מהווה את התחלת תהליך ההחלמה.

התהליך משלב את עקרונות ראיונות מוטיבציה ו/או התערבויות קצרות, במטרה לסייע לחולה להכיר במחלתו ולנקוט בצעדים לצמצום הקשיים בעתיד. בראיונות מוטיבציה, הרופאים בוחנים את הרגלי הצריכה, ומתבססים על מודל FRAMES (Feedback, Responsibility, Advice, Menu of Options, Empathy, Self-Efficacy). הם מסבירים על הסכנות (Feedback), מעודדים את החולים ליטול אחריות לשינוי (Responsibility), מייעצים (Advice) ומציעים מגוון אפשרויות (Menu of Options), שומרים על גישה אמפתית למטופל (Empathy), ותומכים ביכולת העצמית של החולה (Self-efficacy).

Associate Director General

Ministry of Health

P.O.B 1176 Jerusalem 91010

mmancal@moh.health.gov.il

המשנה למנהל הכללי

משרד הבריאות

ת.ד. 1176 ירושלים 91010

mmancal@moh.health.gov.il



IMC-GCP קנביס רפואי – חוברת מידע ומדריך רפואי (טיוטה)

עמוד 88 מתוך 134	עדכון 1: ינואר 2017 עדכון 2: דצמבר 2017	מספר הנוהל: 154	תאריך: יולי 2016
------------------	--	-----------------	------------------

התערבויות קצרות הן רחבות יותר, ומבוססות על מגוון כלים להזרכת המטופל בנוגע למאפייני צריכה נורמלית, הדגשת הסכנות הכרוכות בצריכה מופרזת, הצעת דרכים לצמצום או הפסקת הצריכה, וסיוע בזיהוי והימנעות ממצבים בהם קיימת סבירות גבוהה לצריכה מופרזת.

שתי הגישות נועדו להגביר את המוטיבציה של החולים לערוך שינוי ולשנות את תפיסתם בנוגע למצבם וחשיבות השינוי.

יש לבחון הסתייגויות משינוי בשיחות עם החולים ולערוך את הצעדים הדרושים אותם מוכנים החולים לבצע.

כמו כן, בשלב לקיחת אנמנזה, על מנת לבחון האם קיים סיכון או פתח לשימוש מזיק (Abuse) או האם יש למטופל מועדות להתמכרות (Dependence), על הרופא המטפל לשים לב לנקודות הבאות:

1. האם אי פעם היה מכור/ה וקיבל טיפול בגין התמכרותו? דבר אשר משמש תווית נגד לטיפול.
2. האם נוטל באופן קבוע תרופות מרשם בעלות פוטנציאל התמכרותי כגון: בנזודיאזפינים להרגעה או לשינה, ריטלין או תרופות אחרות לטיפול ב- ADHD ומשככי כאבים אפיואידים ובמידה וכן יש לעקוב אחר המטופל ביתר תשומת לב ולפעול להורדה הדרגתית של התרופות הללו ולבחינה של יעילות התכשיר בהפחתה או הקלה בכאב.
3. היסטוריה של שימוש באלכוהול או עישון סיגריות.
4. היסטוריה משפחתית של שימוש בחומרים ו/או הפרעות נפשיות. מצב בו נדרש שוב מעקב צמוד יותר.
5. בכל עת יש לפעול בשיקול דעת ולהעריך יעילות מתן הקנביס מול הפוטנציאל לפיתוח תלות נפשית ופיזית ו/או תופעות לוואי שונות. למשל: חולה הסובל ממחלת סרטן קשה וגרורתית יקבל התייחסות שונה מחולה הסובל מכאבי גב תחתון.

תחלואה כפולה:

תחלואה כפולה נפשית: קיום הפרעה נפשית מובהקת יחד עם שימוש לרעה או התמכרות לחומרים פסיכואקטיביים, סמים ואלכוהול.

תחלואה כפולה גופנית: קיום מחלה גופנית משמעותית יחד עם שימוש לרעה או התמכרות לחומרים פסיכואקטיביים, סמים ואלכוהול.

תחלואה מרובה: שילוב מגוון תחלואות בו זמנית.

על הרופא המטפל לקחת בחשבון כי מטופל אשר פיתח התמכרות לקנביס מוגדר כמטופל הסובל מתחלואה כפולה (Comorbidity) או מתחלואה מרובה.



IMC-GCP קנביס רפואי – חוברת מידע ומדריך רפואי (טיוטה)

עמוד 89 מתוך 134	עדכון 1: ינואר 2017 עדכון 2: דצמבר 2017	מספר הנוהל: 154	תאריך: יולי 2016
------------------	--	-----------------	------------------

זיהית כי ישנו סיכון לפתח התמכרות או שימוש מזיק, כיצד לפעול?

ראשית, מומלץ לרופא המטפל לבצע תשאול בעזרת בשאלון SOAPP, על מנת להעמיק את בחינת הסיכון לשימוש לרעה (Abuse) או התמכרות (Dependence) ולהעריך את החומרה אצל המטופל.

מעולם לא (0)	לעיתים רחוקות (1)	לפעמים (2)	לעיתים קרובות (3)	לעיתים קרובות מאוד (4)	
					1 עד כמה אתה סובל מתנודות במצב הרוח?
					2 עד כמה אתה נוהג לעשן סיגריה כבר בשעה הראשונה שלאחר ההשכמה?
					3 עד כמה במשפחה המורחבת שלך (כולל סבים) יש בעיית שתיית אלכוהול או סמים?
					4 עד כמה מבין חבריך הטובים יש בעיית שתיית אלכוהול או סמים?
					5 עד כמה אחרים טענו כלפיך שיש לך בעיית שתיית אלכוהול או סמים?
					6 עד כמה אתה משתתף בפעילויות של AA או NA?
					7 עד כמה השתמשת בתרופה (בקנביס) בצורה אחרת ממה שנרשם לך?
					8 עד כמה טובלת בעבר בגלל שתיית אלכוהול או סמים?
					9 האם קרה שהתרופה שלך (או הקנביס) אבדה או נגנבה?
					10 האם אחרים הביעו דאגה מהשימוש שלך בתרופות (או בקנביס)?
					11 האם חשת כמיהה לתרופה (או לקנביס)?
					12 האם נתבקשת לתת בדיקות שתן לסמים?
					13 עד כמה השתמשת בסם לא חוקי בחמש השנים האחרונות?
					14 האם היו לך בעבר בעיות עם החוק או מעצרים?

- ציון מעל 7 מצביע על סיכון גבוה
- ציון נמוך מכך אינם בסיכון גבוה



IMC-GCP קנביס רפואי – חוברת מידע ומדריך רפואי (טיוטה)

עמוד 90 מתוך 134	עדכון 1: ינואר 2017 עדכון 2: דצמבר 2017	מספר הנוהל: 154	תאריך: יולי 2016
------------------	--	-----------------	------------------

במידה והסיכון הוא גבוה או במידה ובמהלך הטיפול עולה הרושם כי המטופל אינו נצמד להוראות הרפואיות או אם נראה כי ישנה סבילות גבוהה לטיפול (לרוב מתבטא בבקשות חוזרות להעלאת מינון), יש להיוועץ במומחים בתחום רפואת התמכרויות / נרקולוגיה באמצעות המחלקה לטיפול בהתמכרויות במשרד הבריאות.

הפסקת הטיפול בקנביס

תסמיני גמילה הם אותות מצוקה של הגוף בעת הפסקת השימוש המתבטאים בעצבנות וקשיי הסתגלות. תסמיני גמילה בקרב אלו המנסים להפסיק את השימוש בקנביס כוללים: אי שקט, עצבנות, כאבי ראש, חרדה, דיכאון, סף גירוי נמוך, קשיי ריכוז, חוסר שינה, הפרעות בתאבון וכמיהה לשימוש בסם. על כן, בכדי למנוע תסמיני גמילה ומצוקה, בהחלטה על הפסקת הטיפול בקנביס, על הרופא המטפל לתכנן יחד עם המטופל את תהליך הפסקת השימוש בקנביס כשהוא מבוסס על הפחתה הדרגתית עד להפסקה.





עמוד 91 מתוך 134	עדכון 1: ינואר 2017 עדכון 2: דצמבר 2017	מספר הנוהל: 154	תאריך: יולי 2016
------------------	--	-----------------	------------------

16. אזהרות והנחיות כלליות בטיפול בקנביס רפואי

אין להשתמש בקנביס אם :

1. המטופל עונה על אחד או יותר מהתוויות הנגד.
2. אין להשתמש בקנביס רפואי תקופה ממושכת מבלי להיוועץ ברופא. קיימת חובה של מעקב רפואי רציף.
3. המטופלת מתכננת היריון, בהיריון או מניקה.
4. קיימת או מתפתחת רגישות (אלרגיה) לקנביס.

לפני המלצה על טיפול בקנביס רפואי יש להעריך ולבחון בבחינה מיוחדת במצבים הבאים :

1. המטופלת בהריון או מתכננת להיכנס להיריון. על נשים וגברים להשתמש באמצעי מניעה יעיל נגד הריון בזמן הטיפול בקנביס הרפואי ובמשך שלושה חודשים לפחות לאחר הפסקת הטיפול.
2. המטופל מתחת לגיל 18 שנים.
3. המטופל סובל ממחלת כבד או כליות.
4. המטופל סובל ממחלת לב וכלי דם חמורה כגון: תעוקת חזה, התקף לב בעבר, לחץ דם גבוה שאינו נשלט או בעיה עם קצב הלב או הדופק או באם שינויים בדופק ובלחץ הדם נצפו לאחר תחילת הטיפול. הטיפול בקנביס אינו מומלץ בחולים הסובלים ממחלות לב וכלי דם חמורות.
5. המטופל בעל היסטוריה של התמכרות לתרופה או לחומר כלשהו.
6. המטופל קשיש, בייחוד אם מתקשה בביצוע פעילות יומיומיות כגון הכנת מזון ומשקאות חמים.
7. אם המטופל נוטל תרופות שונות, כולל תרופות ללא מרשם ותוספי תזונה כגון:
 - א. תרופות משרות שינה, תרופות הרגעה ותרופות בעלות השפעה מרגיעה, משום שהן עלולות להגדיל את השפעות ההרגעה והרפיית השרירים ולהוביל לעליה בסיכון לנפילות ותאונות אחרות.
 - ב. תרופות מרפות שרירים כגון בקלופן או בנזודיאזפינים כגון: דיאזפם, זאת משום שעלולה להיגרם ירידה בחוזק וכוח השריר, אשר תוביל לסיכון מוגבר ולנפילות.

אחסון ואחזקה :

מרכיבי הקנביס יכולים להתפרק, להתחמצן ולאבד פעילות בחשיפה לחום, לחות ואור. לפי תנאי האריזה/אחסנה המומלצים, "מוצרי הקנביס" נשמרים לתקופה מוגבלת בלבד, על כן יש לשים לב ולפעול לפי כללי האחסון והאחזקה הבאים:



IMC-GCP קנביס רפואי – חוברת מידע ומדריך רפואי (טיוטה)

עמוד 92 מתוך 134	עדכון 1: ינואר 2017 עדכון 2: דצמבר 2017	מספר הנוהל: 154	תאריך: יולי 2016
------------------	--	-----------------	------------------

1. נא לשים לב לתאריך התפוגה של המוצר.
2. יש לשמור על המוצר באריזתו המקורית ולאחסן במקום חשוך ויבש מתחת ל- 25°C.
3. חשוב לסגור היטב כדי למנוע חדירת אור ולחות ולהרחיק מאש.
4. אין להשליך מוצר קנביס לאשפה או לשפכים. יש לשאול את הרוקח המנפק, כיצד להשמיד מוצר זה שאינו בשימוש, באמצעים אשר יעזרו לשמור על הסביבה.
5. אין לאחסן עם תרופות/מוצרים רפואיים אחרים באותה אריזה.

אין לערבב או להוסיף לתוכן מוצר הקנביס אף חומר אחר. תוכן מוצר הקנביס הרפואי הינו ראוי לשימוש וכל תוספת לו, עשויה לפגוע ביעילות הרפואית של הטיפול.

צריכת אלכוהול:

יש להימנע משתיית משקאות אלכוהוליים בתקופת הטיפול בקנביס במיוחד בתחילת הטיפול או כאשר משנים את המוצר/מינון. שתיית אלכוהול בזמן הטיפול בקנביס עלולה להגביר השפעות שונות כגון איבוד שיווי המשקל או פגיעה במהירות התגובה, ובכך לפגום ביכולת לנהוג ולהפעיל מכונות ולהעלות את הסיכון לנפילות ותאונות אחרות.

אזהרות והגבלות כלליות בעת השימוש:

1. "מוצר הקנביס" מוגדר כ"סם מסוכן" השימוש בו לצרכים רפואיים הוא בכתובת המטופל, המצוינת על גבי הרישיון לשימוש בלבד.
2. בעת השימוש בסם מסוכן חל איסור מוחלט על ביצוע פעולות הדורשות ריכוז לרבות נהיגה ו/או הפעלת ציוד מכני כבד.
3. חל איסור מוחלט על שימוש בסם מסוכן בנוכחות קטינים או בפומבי.
4. אין להוציא סם מסוכן או מוצריו מישראל.
5. אין לעבור על המנה המומלצת. בהיעדר הוראה אחרת מרופא, יש ליטול את המנה הנמוכה ביותר המשיגה את מטרת השימוש.
6. יש למנוע הרעלה. את "מוצרי הקנביס" יש לשמור במקום סגור מחוץ להישג ידם של ילדים ו/או תינוקות ועל ידי כך תמנע הרעלה. אם ניטלה מנת יתר או אם בטעות בלע ילד מן התרופה, יש לפנות מיד לחדר המיון של בית-חולים ולהביא את אריזת המוצר.
7. אין ליטול "מוצר קנביס" בחושך.



IMC-GCP קנביס רפואי – חוברת מידע ומדריך רפואי (טיוטה)

עמוד 93 מתוך 134	עדכון 1: ינואר 2017 עדכון 2: דצמבר 2017	מספר הנוהל: 154	תאריך: יולי 2016
------------------	--	-----------------	------------------

8. יש לבדוק את המוצר והמנהל לפני כל שימוש ב"מוצר קנביס".
9. אין להעביר מוצר זה או מתוך תכולתו לאדם אחר, היא עלולה להזיק להם אפילו אם נראה כי מחלתם דומה. כמו כן משמעות הדבר הינה סחר בסמים אשר עלולה להביא לאיבוד הרישיון ולתיק פלילי.
10. בשימוש ב"מוצר קנביס" מסוג תפרחות בתצורת סיגריות לעישון, יש לנקוט בכל אמצעי הזהירות הנצרכים בשימוש באש.
11. כל "מוצר קנביס" מיועד למתן פרמקולוגי מתאים, אין לחרוג מההמלצה לאופן המתן שהוגדרה למוצר, לדוגמא: אין לבלוע תפרחות. בליעת תפרחת קנביס עלולה לגרום לתופעות לוואי חריגות.
12. יש לקרוא ולהקפיד על ההגבלות ותנאי הרישיון כמופיע ברישיון השימוש והאחזקה של המטופל.
13. חוברת מידע זו אינה מהווה תחליף לשיחה עם הרופא.
14. לחולי סוכרת: צריכת קנביס עשויה לגרום לירידה בערכי הסוכר בדם ועשויה לגרום לתחושת עייפות וסחרחורת. מומלץ להצטייד בחטיף או ממתק או במשקה קל צונן וממותק.

תשומת לב נוספת:

במהלך כנס מטעם ה-American Academy of Pain Medicine דנו המומחים בסוגיות הנוגעות לקנביס ותאונות דרכים, וכן סוגיות חוקיות להגנה על מעסיקים המעוניינים במקום עבודה ללא חשיפה לסם. הוצג כי בזמן נהיגה, קנבינואידיים עשויים להשפיע על זמני תגובה, ראיה וקשב.

מחקרי סימולציה ומחקרים בכבישים הוכיחו כי לקנביס השפעה על תפיסה מרחבית, שמירת מהירות, תגובה לגירויים והערכת זמנים ומרחקים. המומחים הסבירו כי גורמים אלו עשויים להסביר את העלייה בשיעור תאונות דרכים על-רקע שימוש בקנביס והציגו נתונים משנת 2014 לפיהם נהיגה הייתה מעורבת בכ-28% ממקרי התמותה וכי שילוב אלכוהול וקנביס העלה את הסיכויים לתמותה בהיקף של 24%.

בדיקות Functional MRI הדגימו גם ירידה בתפקוד הפסיכומטורי והפרעה ניכרת בנהיגה, גם בחולים עם ריכוז THC נמוך יחסית (1.5 ננוגרם/מ"ל).

הליקויים על רקע חשיפה לקנביס עשויים להשפיע גם על מקום העבודה. מהנתונים הסטטיסטיים שהציגו המומחים, עולה כי בקרב אלו שהשתמשו בקנביס עליה של 85% ומעלה במקרי פציעה במקום העבודה ועליה של 78% באובדן ימי עבודה, עם עליה של 55% בסיכויים לתאונות במקום העבודה בהשוואה לאלו שלא השתמשו בקנביס.

לנוכח העובדה שהקנביס הינו סם פסיכואקטיבי על המשמעותיות שהוצגו, מול התועלת הצפויה מצריכת הקנביס רפואי אין להירתע מלנסות ולמצות את הפוטנציאל הטיפולי האפשרי תוך זהירות ובקרה ולפיכך על הרופא המטפל להקפיד על מעקב רפואי תדיר.



IMC-GCP קנביס רפואי – חוברת מידע ומדריך רפואי (טיוטה)

עמוד 94 מתוך 134	עדכון 1: ינואר 2017 עדכון 2: דצמבר 2017	מספר הנוהל: 154	תאריך: יולי 2016
------------------	--	-----------------	------------------

אם ניטלה בטעות מנת יתר (מינון עודף):

המטופל עלול לחוות תופעות הרעלה חמורות הכוללות סחרחורת, ישנוניות, בלבול, הזיות (הלוצינציות – ראייה או שמיעה של דברים שאינם) ואמונה בדברים שאינם נכונים (דלוזיות), חרדה או פרנויה (עליה בחרדה או פחד), שינויים בקצב הלב המלווה בלחץ דם נמוך (תחושת סחרחורת כשקמים).

אם ניטלה מנת יתר או אם בטעות בלע ילד מן "מוצר הקנביס", יש לפנות מיד לרופא או לחדר מיון של בית-חולים, ולהביא אריזת המוצר. לאחר נטילת מינון יתר, יש להיפגש עם הרופא לצורך מעקב.

אין לגרום להקאה ללא הוראה מפורשת מרופא.

הפסקת נטילת הקנביס:

יש להיוועץ ברופא לפני החלטה על הפסקת שימוש בקנביס לאחר שימוש קבוע.

הפסקה פתאומית של השימוש עלולה להשפיע על השינה, התיאבון או הרגשות.





IMC-GCP קנביס רפואי – חוברת מידע ומדריך רפואי (טיוטה)

עמוד 95 מתוך 134	עדכון 1: ינואר 2017 עדכון 2: דצמבר 2017	מספר הנוהל: 154	תאריך: יולי 2016
------------------	--	-----------------	------------------

17. נספחים

- 1 נספח א': נוהל 106 – רישיונות לשימוש בקנביס
- 2 נספח ב': נוהל 105 – עבודת ועדת ההתוויות לשימוש בקנביס
- 3 נספח ג': תופעות לוואי ואינטראקציות עיקריות בשימוש בקנביס רפואי
- 4 נספח ד': צריכת קנביס למטרות רפואיות בעוגיות
- 5 נספח ה': פקודת הסמים המסוכנים [נוסח חדש] התשל"ג-1973 – בקישורית :

http://www.health.gov.il/LegislationLibrary/Samim_01.pdf

IMCA – Israeli Medical Cannabis Agency
סוכנות ישראלית ממשלתית לקנביס רפואי



IMC-GCP קנביס רפואי – חוברת מידע ומדריך רפואי (טיוטה)

תאריך: יולי 2016	מספר הנוהל: 154	עדכון 1: ינואר 2017 עדכון 2: דצמבר 2017	עמוד 96 מתוך 134
------------------	-----------------	--	------------------

נספח א': נוהל 106 – רישיונות לשימוש בקנביס :

www.health.gov.il

המחלקה לטכנולוגיות רפואיות וחדשנות
אגף הרקחות
Pharmaceutical Division

משרד
הבריאות
לחיים בריאים יותר

	שם הנהל: רישיונות לשימוש בקנביס		
תאריך: מרץ 2013	מספר הנהל: 106	עדכון מספר 2 : יולי 2014 עדכון 3 : יולי 2015	עמוד 1 מתוך 10

78776815

1. רקע:

קנביס אינו תרופה, אינו רשום כתרופה, ויעילותו ובטיחותו בשימוש למטרות רפואיות טרם הוכחו. יחד עם זאת קיימות עדויות לכך שקנביס עשוי לסייע לחולים הסובלים ממצבים רפואיים מסוימים, ולהקל על סבלם.

על פי הוראות פקודת הסמים המסוכנים [נוסח חדש] התש"ל"ג 1973 (להלן – הפקודה), קנביס – CANNABIS - הוא חומר המוגדר כ"סם מסוכן" שחל לגביו איסור שימושי אלא אם ניתן לדבר רישיון כדין.

הסמכות על פי הפקודה לתת רישיון לשימוש בקנביס היא של מנכ"ל משרד הבריאות או מי שהוסמך על ידו (להלן – ה"מנהל").

בסמכות ה"מנהל" להתיר שימוש בקנביס למטרות רפואיות ולמחקר בהתאם להוראות הפקודה והתקנות שעל פיה.

בנוסף להוראות הפקודה והתקנות, האמנה היחידה לסמים נרקוטיים : 1961 ("Single Convention on Narcotic Drugs") קובעת משטר פיקוח ובקרה ייחודי לסם זה, ובכלל זה קיומה של סוכנות ממשלתית האחראית להסדרת הנושא.

על-פי החלטת הממשלה מספר 3609 נקבע, כי משרד הבריאות ישמש "סוכנות ממשלתית" בהתאם להוראות האמנה האמורה ולצורך כך הוקמה במשרד הבריאות המחלקה לקנביס רפואי .

על-פי החלטת הממשלה מספר 1050 אושר המותווה להסדרת תחום הקנביס לשימוש רפואי וליצור מקור אספקה מפקח של קנביס על פי אמות מידה קבועים .

בעדכון מס' 1 מיולי 2013, הוספו שתי התוויות בתחום הנירולוגיה (פרקינסון, תסמונת טורט), בהסתייגויות הרלוונטיות כאמור בנוהל, לרשימת ההתוויות המאושרות לשימוש בקנביס (סעיף 3.2.5) , ועדכון דרכי הפניה למשלוח ההמלצות אל יחידת הקנביס (סעיף 3.7) .

בעדכון מס' 2 מיולי 2014, נוספה התוויה בתחום הפסיכיאטריה (תסמונת בתר-חבלתית PTSD) , בהסתייגויות הרלוונטיות כאמור בנוהל, לרשימת ההתוויות המאושרות לשימוש בקנביס (סעיף 3.2.7) , תוספת התוויות נגד (סעיף 3.1), עדכון התוויות בתחום הגסטרואנטרולוגיה והמחלות הזיהומיות (סעיפים 3.2.2 , 3.2.4) ועדכון דרכי הפניה הבקשה וההמלצות לטיפול בקנביס, לחידוש ולערך (סעיפים 3.6 , 3.7 , 3.8) .

Ministry of Health, Pharmaceutical Division
Yirmiyahu 39 Street, Jerusalem
P.O.B 1176 Jerusalem 9101002
Tel: * 5400 Fax: 02-5655979

call.habriut@moh.health.gov.il

משרד הבריאות, אגף הרקחות
רחוב ירמיהו 39, ירושלים
ת.ד. 1176 ירושלים 9101002
טל: *5400 פקס: 02-5655979



IMC-GCP קנביס רפואי – חוברת מידע ומדריך רפואי (טיוטה)

עמוד 97 מתוך 134	עדכון 1: ינואר 2017 עדכון 2: דצמבר 2017	מספר הנוהל: 154	תאריך: יולי 2016
------------------	--	-----------------	------------------

www.health.gov.il

מחלקת המסגרת לטכנולוגיות רפואיות וחדשניות
אגף הרוקחות
Pharmaceutical Division

משרד הבריאות
לחיים בריאים יותר

במדכון מס' 3 מיולי 2015, נוספה התוויה בתחום הנוירולוגיה (אפילפסיה) בהסתייגויות הרלוונטיות כאמור בנהל, לרשימת ההתוויות המאושרות לשימוש בקנביס (סעיף 3.2.5.4), עדכון התוויות והוריות טיפול בתחום האונקולוגיה ובתחום המחלות הזיהומיות (סעיפים 3.2.1.1, 3.2.4), נוספה הנחיה למיטון בהתחלת הטיפול ולאופן המעקב והדיווח (סעיף 3.3).

מטרת הנהל:
קביעת נהלים לעניין רישיונות לשימוש בקנביס למטרות רפואיות.

2. הגדרות: (בחזור זה) –

- "מנהל" - מנכ"ל משרד הבריאות או מי שהוסמך על ידו בכתב לתת רישיונות לשימוש בקנביס למטרות רפואיות.
- "יק"ר" - היחידה לקנביס לשימוש רפואי.
- "קנביס" - כהגדרתו בפקודת הסמים המסוכנים ובכפוף להנחיות כפי שקבע או יקבעו על ידי היק"ר.
- "רישיון" - היתר בכתב שניתן מאת מנהל לפי פקודת הסמים המסוכנים לשימוש בקנביס למטרות רפואיות.

3. תנאים נדרשים לקבלת רישיון לשימוש בקנביס למטרות רפואיות:

3.1. כללי:

3.1.1 הגשת פניה בבקשה לקבלת רישיון שימוש בקנביס למטרות רפואיות, על פי המפורט בנהל זה.

3.1.2 ככלל, רישיון לשימוש בקנביס לא יינתן אלא לאחר מיצוי הטיפולים המקובלים ובהתוויה מוכרת בלבד. רשימת ההתוויות המוכרות מפורטת בסעיף קטן 3.2, רשימה שתעודכן מעת לעת ככל שייצטבר מידע נוסף שיצדיק עדכון כאמור.

3.1.3 **התוויות נגד** - טרם הגשת המלצה ובקשה לאישור שימוש בקנביס למטרות רפואיות על הרופא הממליץ לשלול קיומן של התוויות נגד ("קונטראינדיקציות") מלאות או חלקיות.

התוויות נגד יחסיות למתן קנביס הינן: אי ספיקת לב, פסיכוזה, מצב פסיכיאטרי בעבר, הפרעה חרדתית, ותורשה פסיכיאטרית משמעותית בקרוב משפחה מדרגה ראשונה במיוחד במטופלים צעירים מגיל 30 והיסטוריה של התמכרות או שימוש לרעה בסמים.

3.1.4 האמור משקף את התוויות הנגד העיקריות הידועות היום, אך אינו מהווה רשימה סגורה ויתכנו התוויות נגד נוספות הנגזרות ממצבו הפרטני של המטופל לרבות עקב שימוש מקביל בתרופות או תכשירים וחשש לאינטראקציה שלילית או תופעות לוואי לא רצויות בשל השילוב.

Ministry of Health, Pharmaceutical Division
Yirmiyahu 39 Street, Jerusalem
P.O.B 1176 Jerusalem 9101002
Tel: * 5400 Fax: 02-5655979

call.habriu@mohealth.gov.il
קול הבריאות
5400

משרד הבריאות, אגף הרוקחות
רחוב ירמיהו 39, ירושלים
ת.ד. 1176 ירושלים 9101002
טל: *5400 פקס: 02-5655979



IMC-GCP קנביס רפואי – חוברת מידע ומדריך רפואי (טיוטה)

עמוד 98 מתוך 134	עדכון 1: ינואר 2017 עדכון 2: דצמבר 2017	מספר הנוהל: 154	תאריך: יולי 2016
------------------	--	-----------------	------------------

www.health.gov.il



3.2. ההתוויות הרפואיות המוכרות כיום הם כדלקמן:

3.2.1. בתחום האונקולוגיה:

- 3.2.1.1. למטופלים בזמן טיפול בכימותרפיה ועד חצי שנה מסיומו לצורך הקלה בבחילות, בהקאות או בכאבים הקשורים לטיפול (גם ללא מיצוי טיפולים מקובלים להקלה בבחילות וכו'). במקרים בהם הרופא המטפל סבור כי יש להמשיך בטיפול בקנביס בחלוף חצי שנה – יפרט את הסיבות להמשך הטיפול ולאיוז תקופה לדעתו יש להמשיכו.
- 3.2.1.2. לצורך שיכוך כאב ממקור סרטני בשלב גרורתי ולאחר מיצוי אפשרויות טיפול מקובלות.

3.2.2. בתחום גסטרואנטרולוגיה:

- למטופלים הסובלים מנחלת מעי דלקתית פעילה ומוכחת (מחלת קרוין - Crohn's disease, או קוליטיס - Ulcerative Colitis) והעונים לקריטריונים הבאים במצורף:
 - 3.2.2.1 מוצו ונכשלו טיפולים תרופתיים מקובלים של לפחות אימונומודולטור אחד (כגון: אימוראן או פורינטול), לתקופה של 3 חודשים לפחות ובנוסף של לפחות נוגד TNF אחד (כגון: הזמירה או רמיקיד) במנת העמסה מלאה - כלומר 3 טיפולים.
 - 3.2.2.2. שלילת האופציה לטיפול ניתוחי של הסרת קטע מעי חולה קצר.
- ההמלצה לטיפול בקנביס תוגש ע"י מומחה בגסטרואנטרולוגיה המטפל בחולה לפחות 3 חודשים, בצירוף:
 - א. תיעוד מפורט של הטיפולים הנייל
 - ב. פירוט הסיבה לשלילת אופציית הטיפול הניתוחי.

3.2.3. בתחום הכאב:

- למטופלים הסובלים מכאב נוירופאתי ממקור אורגני ברור, המטופלים במרפאת כאב מוכרת בתקופה של שנה לפחות לפני הגשת הבקשה, לאחר מיצוי אפשרויות טיפול מקובלות ובהמלצת מרפאת הכאב בה הם מטופלים ובצירוף:
 - א. שאלון BRIEF PAIN INVENTORY (BPI) מלא, אשר ישמש ככלי למעקב אחר המטופל בהקשר של יעילות הטיפול בקנביס.

3.2.4. בתחום מחלות זיהומיות:

- למטופלים המאובחנים בכשל חיסוני נרכש (AIDS), ללא התניה ברמת CD4, לאחר מיצוי טיפול תרופתי מקובל אשר סובלים מירידה קיצונית במשקל (Cachexia - מעל 10% אובדן של משקל גוף) לצורך שיפור תאבון או לצורך הקלה בהקאות ותסמיני מערכת העיכול.

Ministry of Health, Pharmaceutical Division
Yirmiyahu 39 Street, Jerusalem
P.O.B 1176 Jerusalem 9101002
Tel: * 5400 Fax: 02-5655979

call.habriut@moh.health.gov.il
קול הבריאות
*5400

משרד הבריאות, אגף הרקחות
רחוב ירמיהו 39, ירושלים
ת.ד. 1176 ירושלים 9101002
טל: *5400 פקס: 02-5655979



IMC-GCP קנביס רפואי – חוברת מידע ומדריך רפואי (טיוטה)

עמוד 99 מתוך 134	עדכון 1: ינואר 2017 עדכון 2: דצמבר 2017	מספר הנוהל: 154	תאריך: יולי 2016
------------------	--	-----------------	------------------

www.health.gov.il

המחלקה לסגנונות רפואיות ותשומות
אגף הרקמות
Pharmaceutical Division

משרד הבריאות
לחיים בריאים יותר

3.2.5 בתחום הניירולוגיה:

3.2.5.1 למטופלים המאובחנים בטרשת נפוצה (Multiple Sclerosis) במצבים ספסטיים אשר לא הגיבו לטיפול מקובל.

3.2.5.2 למטופלים המאובחנים בפרקינסון, המטופלים במשך שנה לפחות בטיפול אנטיפרקסוני, הסובלים מכאב (כאב כרוני או כאב הנגרם מהריגדיות) אשר לא הגיבו לטיפול מקובל בכאב. קונטראינדקציה לטיפול - פסיכזה פעילה.

ההמלצה לטיפול ע"י קנביס רפואי תוגש על ידי הניירולוג המטפל המתחייב לביצוע מעקב רפואי מדי שלושה חודשים לפחות.

3.2.5.3 למטופלים בגירים המאובחנים בתסמונת טוראט, הסובלים מהפרעה תפקודית משמעותית בחיי היומיום אשר לא הגיבו לטיפולים מקובלים. קונטראינדקציה לטיפול - פסיכזה פעילה או תורשה משפחתית (מדרגה ראשונה) של מחלות פסיכטיות.

ההמלצה לטיפול ע"י קנביס רפואי תוגש על ידי הניירולוג המטפל, בצרוף המלצה של פסיכיאטר שבדק את המטופל.

בשנת הטיפול הראשונה הרישיון יוגבל לתקופות של שלושה חודשים בכל פעם וחידוש הרישיון יותנה בבחינה והמלצה משותפת של הניירולוג והפסיכיאטר המטפלים בכל פעם.

החל משנת הטיפול השניה – הרישיון יוגבל לתקופות של עד שנה בכל פעם ומותנה בהמלצה של הניירולוג המטפל והמלצה פסיכיאטרית.

3.2.5.4 למטופלים בגירים חולי אפילפסיה, העומדים בכל הקריטריונים במצורף:

מאובחנים כחולי אפילפסיה קשה לפחות שנתיים הסובלים מהפרעה תפקודית משמעותית (התקפים אפילפטיים הגורמים למוגבלות (Disabling Seizures), כולל התקפים קלונים כלליים, התקפים מסוג חלקי-מורכב (Complex Partial Focal Dyscognitive) התקפים מוקדיים אחרים אם הם גורמים לסכנת נפילה וחבלה והתקפים טוניים או אטוניים כלליים.

האפילפסיה עמידה לטיפול, לאחר כשלון של לפחות חמש תרופות אנטי-אפילפטיות רשומות כמונתרפיה או כמשלב תרופות, והינה מאופיינת בתדירות התקפים של לפחות התקף אחד לחודש תוך טיפול תרופתי מתועד.

ההמלצה לטיפול תוגש על ידי ניירולוג מומחה המטפל בחולה במרפאת אפילפסיה באחד מהמרכזים הרפואיים, בה המטופל נמצא במעקב לפחות במשך ששת החודשים שקדמו להגשת הבקשה, עם תיעוד של כשלון לפחות 2 תרופות תוך תקופת הטיפול במרפאה זו, ותוך התחייבות של הניירולוג לביצוע מעקב רפואי ובצרוף המלצה של פסיכיאטר שבדק את המטופל.

3.2.5.5 למטופלים קטינים הסובלים מאפילפסיה קשה בלתי נשלטת, לאחר כשלון טיפולים מקובלים בלפחות חמש תרופות/טיפולים ובכללם עמידות או אי הצלחה באחד או יותר מהבאים: דיאטה קטוגנית, קוצב וגאלי, ניתוח.

Ministry of Health, Pharmaceutical Division
Yirmiyahu 39 Street, Jerusalem
P.O.B 1176 Jerusalem 9101002
Tel: * 5400 Fax: 02-5655979

call.habriut@moh.health.gov.il

קול הבריאות

***5400**

משרד הבריאות, אגף הרקמות
רחוב ירמיהו 39, ירושלים
ת.ד. 1176 ירושלים 9101002
טל: *5400 פקס: 02-5655979

Associate Director General

Ministry of Health

P.O.B 1176 Jerusalem 91010

mmancal@moh.health.gov.il

המשנה למנהל הכללי

משרד הבריאות

ת.ד. 1176 ירושלים 91010

mmancal@moh.health.gov.il



IMC-GCP קנביס רפואי – חוברת מידע ומדריך רפואי (טיוטה)

עמוד 100 מתוך 134	עדכון 1: ינואר 2017 עדכון 2: דצמבר 2017	מספר הנוהל: 154	תאריך: יולי 2016
-------------------	--	-----------------	------------------

www.health.gov.il



ההמלצה לטיפול תוגש על ידי נוירולוג ילדים המטפל המתחייב לביצוע מעקב רפואי מדי שלושה חודשים לפחות. בתחילת הטיפול בקנביס על החולה להיות לפחות על שתי תרופות מוכרות נוגדות פרכוסים במינון מלא ולהמשיך את הטיפול בהן ללא הורדת מינון למושך תקופה של שישה חודשים ללא פרכוסים שלאחריה ניתן יהיה לשקול הורדה והשאת המטופל בל תרופה אחת נוגדת פרכוס והקנביס.

3.2.6. בתחום הטיפול הפליאטיבי:

3.2.6.1. למטופלים סופניים (תוחלת חיים צפויה של חצי שנה).

3.2.7. בתחום הפסיכיאטריה:

למטופלים בגירים המאובחנים בהפרעת דחק בתר- חבלתית (PTSD) והעונים לקריטריונים הבאים במצורף:

3.2.7.1. הפרעה בתר- חבלתית בדרגת חומרה בינונית ומעלה ועונה לקריטריונים של 30% נכות לפחות לפי סעיפי המליל, הנמשכת מעבר ל 3 שנים ומאופיינת במצוקה נפשית רבה.

3.2.7.2. מוצו לפחות 2 התערבויות תרופתיות מקובלות לפרקי זמן מינימאליים של חודשיים כל התערבות וכן מוצו 2 התערבויות פסיכולוגיות מקובלות.

3.2.7.3. קונטראינדיקציה מוחלטת לטיפול – היסטוריה של פסיכוזה או שימוש לרעה בסמים.

ההמלצה לטיפול בקנביס תוגש ע"י פסיכיאטר מומחה המטפל בחולה, ע"ג "נספח לבקשה לטיפול מסייע בקנביס לחולי PTSD" שהקישור אליו מפורסם באתר משרד הבריאות בכתובת: <http://www.health.gov.il>, ובצירוף:

- תיעוד מפורט של הטיפולים כאמור בסעיף 3.2.8.2 הנ"ל.
- הצהרת הפסיכיאטר המומחה הממליץ, המאשר כי הסביר לחולה את סיכוני הטיפול.
- התחייבות הפסיכיאטר המומחה הממליץ, להמשיך במעקב הרפואי בכל משך תקופת הרישיון.

בשנת הטיפול הראשונה: רישיון השימוש בקנביס יוגבל לתקופה של עד שישה חודשים בכל פעם וחידוש הרישיון יותנה בדיווח של הפסיכיאטר המטפל על תוצאות הטיפול עד למועד הגשת הבקשה והמלצתו להמשך טיפול.

החל משנת הטיפול השנייה: רישיון השימוש בקנביס יוגבל לתקופה של עד שנה בכל פעם וחידוש הרישיון יותנה בדיווח של הפסיכיאטר המטפל על תוצאות הטיפול עד למועד הגשת הבקשה והמלצתו להמשך טיפול.

3.3 מעקב ודיווח:

מתן רישיון יותנה בביצוע מעקב רפואי, מדי שלושה חודשים לפחות בשנת הטיפול הראשונה, על ידי רופא מטפל שפרטיו יכללו ברישיון והחל משנת הטיפול השניה – לפחות כל שישה חודשים.

3.3.1 המינון ההתחלתי של הטיפול בקנביס יהיה בכמות של עד 20 ג"ר לחודש (כ 0.6 ג"ר ליום) מסוג מוצר הקנביס אשר בו ריכוז החומרים הפעילים הינו הנמוך ביותר. במקרה שלדעתו של הרופא המטפל יש צורך בהגדלת המינון – תוגש בקשה מנומקת ומפורטת. העליה במינון תהיה הדרגתית ובמדרגות של 10 ג"ר.

Ministry of Health, Pharmaceutical Division
Yirmiyahu 39 Street, Jerusalem
P.O.B 1176 Jerusalem 9101002
Tel: * 5400 Fax: 02-5655979

call.habriut@moh.health.gov.il
קול הבריאות
*5400

משרד הבריאות, אגף הרקמות
רחוב ירמיהו 39, ירושלים
ת.ד. 1176 ירושלים 9101002
טל: *5400 פקס: 02-5655979

IMC-GCP קנביס רפואי – חוברת מידע ומדריך רפואי (טיוטה)

עמוד 101 מתוך 134	עדכון 1: ינואר 2017 עדכון 2: דצמבר 2017	מספר הנוהל: 154	תאריך: יולי 2016
-------------------	--	-----------------	------------------

www.health.gov.il



- 3.3.2 במקרה של אישור בקשה לשימוש בקנביס בהתווית כאב כאמור בסעיף 3.2.3 – המשך מעקב במרפאת הכאב שפנתה בבקשה או במרפאת כאב אחרת.
- 3.3.3 במקרה של החלפת רופא מטפל, על הרופא החדש להודיע על כך ל"מנהל" וליק"ר, עם העתק לרופא המטפל הקודם, לצורך עידכון פרטי הרישיון.
- 3.3.4 במקרה של סיום טיפול מתוכנן או שינוי מתואם של רופא מטפל, באחריות הרופא שפרטיו מצויינים ברישיון לדווח ולעדכן את ה-"מנהל" והיק"ר.
- 3.3.5 במקרה בו נותק הקשר עם המטופל לתקופה העולה על שלושה חודשים, או נודע לרופא המטפל על פטירת המטופל – יימסר באחריותו של הרופא מעל ידו דיווח ל-"מנהל" וליק"ר.
- 3.3.6 במקרה בו הרופא המטפל סבור כי המטופל אינו כשיר לנהיגה עקב מצבו הרפואי או הטיפול בקנביס – חובתו למסור "הודעת מטפל" ולדווח על כך למכון הרפואי לבטיחות בדרכים.
- 3.3.7 במקרים מסוימים (כגון של מינונים גבוהים מאוד או שימוש שאינו ראוי), רשאי ה"מנהל" לבקש מהרופא המטפל אשר המליץ ליחידה על מתן הרישיון לשימוש, הבהרות נוספות, כתנאי לחידוש רישיון השימוש או כתנאי להמשך המינון.

3.4 מקרים חריגים:

- 3.4.1 בקשה ל-"מנהל" לקבלת היתר לשימוש בקנביס למטופלים שמצבם או מחלתם אינה בין ההתוויות שפורטו בסעיף 3.2 לעיל, ידונו לאחר שהרופא הממליץ ינמק בצורה מפורטת ובצירוף אסמכתאות רפואיות מקובלות, את הבסיס לסברה כי השימוש בקנביס עשוי לסייע למטופל.
- כמו כן על הרופא הפונה לפרט בבקשה פרמטרים וכלי מעקב להערכת יעילות הטיפול לכשיאושר ולהתחייב לביצוע המעקב בפועל אם הבקשה תאושר.
- 3.4.2 במקרה של בקשה לאישור שימוש בהתוויה שלא נדונה בעבר בפני "המנהל", לפי שיקול דעתו, רשאי המנהל טרם קבלת החלטה לפנות לוועדת התוויות, שמונתה על ידי מנכ"ל משרד הבריאות או המשנה למנכ"ל, לקבלת המלצתם הכללית או הפרטנית.
- 3.4.3 ככלל, לא תאושר בקשה של מטופל שפנה לראשונה למרפאת כאב, כלשהי, רק לצורך הגשת בקשה לאישור שימוש בקנביס, או שאינו מטופל תקופה של שנה לפחות במרפאת כאב.
- 3.4.4 חרף האמור, ניתן להגיש בקשה לאישור שימוש למטופל שאינו מטופל במרפאת כאב תקופה של שנה לפחות, אך היא תידון רק אם הבקשה נתמכת על ידי מנהל המרפאה וכוללת נימוק מפורט של מנהל המרפאה לצורך באישור החריג.

Ministry of Health, Pharmaceutical Division
Yirmiyahu 39 Street, Jerusalem
P.O.B 1176 Jerusalem 9101002
Tel: * 5400 Fax: 02-5655979

call.habriut@moh.health.gov.il
קול הבריאות
*5400

משרד הבריאות, אגף הרקחות
רחוב ירמיהו 39, ירושלים
ת.ד. 1176 ירושלים 9101002
טל: *5400 פקס: 02-5655979

Associate Director General

Ministry of Health

P.O.B 1176 Jerusalem 91010

mmancal@moh.health.gov.il

המשנה למנהל הכללי

משרד הבריאות

ת.ד. 1176 ירושלים 91010

mmancal@moh.health.gov.il



IMC-GCP קנביס רפואי – חוברת מידע ומדריך רפואי (טיוטה)

עמוד 102 מתוך 134	עדכון 1: ינואר 2017 עדכון 2: דצמבר 2017	מספר הנוהל: 154	תאריך: יולי 2016
-------------------	--	-----------------	------------------

www.health.gov.il



3.5 בקשה ל-"מנהל" לקבלת היתר לשימוש בקנביס במינונים של 100 גרם לחודש ויותר ידונו בתנאים הבאים:

- 3.5.1 הרופא הממליץ הינו בעל תואר "מומחה" בתחום המחלה בגינה מומלץ הטיפול בקנביס ומועסק במוסד ציבורי (מוסד ציבורי) - בית חולים כללי, לרבות מרפאת חוץ של בית חולים שכזה או מרפאה מקצועית מרכזית של קופת חולים ולמעט קליניקות פרטיות של רופאים עצמאיים).
- 3.5.2 ההמלצה תינתן עבור מטופל אשר מקבל טיפול או נמצא במעקב במוסד הציבורי בו מועסק הרופא.
- 3.5.3 מנהל בית חולים, מנהל המערך הרלוונטי בבית החולים, או רופא מחוזי בקופ"ח לפי העניין, אישר את המלצת המומחה כאמור בסעיף קטן 3.5.1.

3.6 דרכי הפניית הבקשה לקבלת רישיון לשימוש בקנביס ל"מנהל" או בקשות לשינוי מינון:

- בקשה לאישור שימוש בקנביס מסיבות רפואיות, או בקשה לשנות מינון או צורת צריכה לגבי מטופל, יוגשו בהתאם למפורט בסעיף זה.
- 3.6.1 הבקשה תוגש על ידי רופא מומחה בתחום המחלה בגינה מומלץ הטיפול בקנביס, הממליץ על אישור השימוש בקנביס למטרות הרפואיות המפורטות בבקשה.
- 3.6.2 בבקשה יש לכלול את כל הפרטים הנדרשים בהתאם לתקנות הסמים המסוכנים וכן כתובת למשלוח דואר, ככל שכתובת זו שונה מכתובת המגורים של המבקש.
- 3.6.3 לבקשה יש לצרף סיכום מידע רפואי מלא ועדכני מרופא המשפחה.
- 3.6.4 במקרה של בקשה לאישור שימוש בהתווית כאב (מכל סוג שהוא) – יש לצרף שאלון המטופל בהקשר של יעילות הטיפול בקנביס. BRIEF PAIN INVENTORY (BPI) מלא, אשר ישמש ככלי למעקב אחר השאלונים יותאמו למחלה ממנה סובל המטופל ואשר בגינה מוגשת הבקשה לקנביס ויכללו את הפרטים הרלוונטיים הדרושים להערכת מצבו.
- 3.6.5 במידה ומבוקשת הוספת משנע לקנביס (מנקודת הניפוק אל מקום השימוש כמצוין בבקשה), חובה לצרף צילום של תעודת הזיהוי של המשנע.
- 3.6.6 בקשה שתגיע ללא כל הפרטים הנדרשים כמפורט בנהל זה, לא תינתן בה החלטה עד להשלמת הפרטים הנדרשים.
- 3.6.7 הפניה ל"מנהל" תעשה על-ידי הרופא המומחה הממליץ, רק באמצעות הטופס המובנה שהקישור אליו מפורסם באתר משרד הבריאות <http://www.health.gov.il> לטופס המובנה ניתן לצרף מסמכים נוספים בהתאם לנסיבות.
- 3.6.8 הבקשה או הפניה תועבר ל"מנהל" באחת מן הדרכים:
בדואר רגיל אל הכתובת:

Ministry of Health, Pharmaceutical Division
Yirmiyahu 39 Street, Jerusalem
P.O.B 1176 Jerusalem 9101002
Tel: * 5400 Fax: 02-5655979

call.habriut@moh.health.gov.il
קול הבריאות
*5400

משרד הבריאות, אגף הרקחות
רחוב ירמיהו 39, ירושלים
ת.ד. 1176 ירושלים 9101002
טל: *5400 פקס: 02-5655979



IMC-GCP קנביס רפואי – חוברת מידע ומדריך רפואי (טיוטה)

עמוד 103 מתוך 134	עדכון 1: ינואר 2017 עדכון 2: דצמבר 2017	מספר הנוהל: 154	תאריך: יולי 2016
-------------------	--	-----------------	------------------

www.health.gov.il



"משרד הבריאות, אגף הרוקחות - המחלקה לקנביס רפואי", רחוב ירמיהו 39, ירושלים 9446724.

או לדוא"ל : IMCA@Moh.Health.gov.il

או באמצעות פקס : 02-6474810

- 3.6.9 החלטה בבקשה, החלטות ביניים ותכתובות, תועברנה לרופא המטפל והעתק למטופל, בהתאם לפרטים שיפורטו בבקשה.
- 3.6.10 בקשה שתאושר, הרישיון המקורי על נספחיו ככל שישנם, ישלח למטופל והודעה תמסר לרופא המטפל ולגורם האחראי לניפוק הסם, שפרטיהם פורטו ברישיון.

3.7 חידוש רישיון קיים או בקשות לעדכון פרטי רישיון קיים:

- 3.7.1 בקשה לחידוש רישיון תועבר ל-"מנהל" על ידי הרופא בתחום המחלה בגינה מומלץ הטיפול בקנביס, שהיה אחראי למעקב הרפואי בהתאם לרישיון המקורי, על הבקשה לחידוש הרישיון יחולו הוראות סעיף 3.6 בשינויים המחוייבים.
- 3.7.2 הבקשה תוגש 45 ימי עבודה לפחות, לפני פקיעת תקוף הרישיון, בצירוף דו"ח מעקב טיפולי המפרט את הצורך בהמשך הטיפול, בצירוף הממצאים להערכת השפעת הטיפול בקנביס בתקופה שחלפה מאז מתן הרישיון אותו מבקשים לחדש.
- 3.7.3 בקשות לעדכון פרטי רישיון ללא שינויים מהותיים, כגון עקב שינוי מקום מגורים, משנע או רופא מטפל, ניתן להגיש גם בכתב בדואר רגיל (כמפורט בסעיף 3.7.1 לעיל), בצירוף הרישיון המקורי ואסמכתאות למבוקש.

3.8 ערעורים על החלטת "מנהל":

- 3.8.1 בשאלות שברפואה בלבד, למעט בהחלטות הנוגעות למינונים, ולאחר מיצוי הדיון בפני המנהל, רשאי מטופל או רופא מטפל להגיש בכתב ערר על ההחלטה לוועדת ערר. כתב הערעור יוגש בצירוף "טופס ערר" שהקישור אליו מפורסם באתר משרד הבריאות <http://www.health.gov.il>, ויכלול פירוט מהרופא המטפל של הנימוקים מדוע לדעתו טעה ה"מנהל" בהחלטתו ובצירוף תיעוד רפואי מקצועי המגבים את טענותיו.
- 3.8.2 ועדת ערר תמונה על ידי מנכ"ל משרד הבריאות ותכלול לפחות 2 רופאים מומחים ויו"ר. כיו"ר הוועדה ישמש נציג מנכ"ל משרד הבריאות- המשנה למנכ"ל, ראש מינהל הרפואה או סגנו או נציג אחר שיתמנה אד הוק לדיון בעתור מסויים.
- 3.8.3 היחידה לקנביס רפואי אחראית מנהלית לכינוס ועבודת ועדת הערר. הערר יוגש בכתב למזכירות היק"ר, בדואר רגיל (לכתובת כמפורט בסעיף 3.6.7 לעיל).

Ministry of Health, Pharmaceutical Division
Yirmiyahu 39 Street, Jerusalem
P.O.B 1176 Jerusalem 9101002
Tel: * 5400 Fax: 02-5655979

call.habriut@moh.health.gov.il
קול הבריאות
*5400

משרד הבריאות, אגף הרוקחות
רחוב ירמיהו 39, ירושלים
ת.ד. 1176 ירושלים 9101002
טל: *5400 פקס: 02-5655979



IMC-GCP קנביס רפואי – חוברת מידע ומדריך רפואי (טיוטה)

תאריך: יולי 2016	מספר הנוהל: 154	עדכון 1: ינואר 2017 עדכון 2: דצמבר 2017	עמוד 104 מתוך 134
------------------	-----------------	--	-------------------

www.health.gov.il

המסמך למסגרת רפואית ותוספת
אגף הרקמות
Pharmaceutical Division

משרד הבריאות
לחיים בריאים יותר

3.8.4 מסמכי הערר יופצו על ידי מזכירות מחלקת הקנביס הרפואי לחברי הוועדה טרם הדיון.

3.8.5 ועדת הערר רשאית לדחות על הסף ערר במקרים הבאים:

3.8.5.1 הערר אינו כולל מידע רפואי מפורט על מצבו העדכני של העורר ומיצוי הטיפולים המקובלים.

3.8.5.2 הערר אינו כולל התחייבות של הרופא המומחה לבצע את המעקב הרפואי, ככל שהערר ייתקבל.

3.8.5.3 במקרה של בקשה לאישור שימוש בהתוויה שאינה מפורטת בסעיף 3.2 - הערר אינו כולל מידע רפואי נתמך ראיות המצביע על כך כי יש בסיס לסברה כי השימוש עשוי לסייע למטופל.

3.8.5.4 במקרה בו החלטת ה"מנהל" התקבלה לאחר התייעצות עם ועדת התוויות כמפורט בסעיף 3.4.2 לעיל והערר אינו כולל כל מידע חדש.

3.8.5.5 ככל שהערר לא נדחה על הסף, תקיים ועדת הערר דיון ותקבל החלטה ברוב קולות. החלטת הוועדה תשלח לרופא הפונה עם העתק ל"מנהל" וליק"ר, ליישום החלטת הוועדה.

4. אחריות ליישום:

רופאים מטפלים / ממליצים
"מנהלים"
היחידה לקנביס רפואי (יק"ר)

5. מסמכים ישימים:

פקודת הסמים המסוכנים [נוסח חדש] התשל"ג-1973.
תקנות הסמים המסוכנים, תשי"ט-1979.
האמנה היחידה לסמים נרקוטיים - "Single Convention on Narcotic Drugs" 1961.

6. נספחים:

6.1 טופס הבקשה לרישיון שימוש כפי שמופיע באתרים בכתובות:

www.health.gov.il

http://www.health.gov.il/Services/Citizen_Services/Pages/kanabis.aspx

<http://forms.gov.il/globaldata/getsequence/getsequence.aspx?formType=CannabisReq%40moh.gov.il>

Ministry of Health, Pharmaceutical Division
Yirmiyahu 39 Street, Jerusalem
P.O.B 1176 Jerusalem 9101002
Tel: * 5400 Fax: 02-5655979

call.habriut@moh.health.gov.il

משרד הבריאות, אגף הרקמות
רחוב ירמיהו 39, ירושלים
ת.ד. 1176 ירושלים 9101002
טל: *5400 פקס: 02-5655979



IMC-GCP קנביס רפואי – חוברת מידע ומדריך רפואי (טיוטה)

עמוד 105 מתוך 134	עדכון 1: ינואר 2017 עדכון 2: דצמבר 2017	מספר הנוהל: 154	תאריך: יולי 2016
-------------------	--	-----------------	------------------

www.health.gov.il



6.2 "טופס ערר", ו- "נספח לבקשה לטיפול מסייע בקנביס לחולי PTSD" כפי שמופיעים באתרים בכתובות:

www.health.gov.il

http://www.health.gov.il/Services/Citizen_Services/Pages/kanabis.aspx

7. תחולה:

נהלים אלה בתוקף מיידים וכל שינויי בהם יחייב רק אם נעשה בכתב ופורסם.

8. תפוצה:

המנהל הכללי משרד הבריאות
המשנה למנכ"ל משרד הבריאות
ראש מינהל רפואה
ראש מינהל טכנולוגיות רפואיות
סמנכ"ל הסברה ויחסי
דוברת משרד הבריאות
סמנכ"ל לפיקוח על קופות-חולים ושבי"ן
סמנכ"ל לתכנון תקצוב ותמחור
רופאים מחוזיים - ירושלים, תל-אביב, חיפה, מרכז, צפון, דרום
רוקחים מחוזיים - ירושלים, תל-אביב, חיפה, מרכז, צפון, דרום
היתעץ הרפואי הראשי ליק"ר
"מנהלים"

רוקחי אגף הרוקחות
לשכת היענות המשפטית
ההסתדרות הרפואית בישראל (הרי"י)
אגוד הרוקחים בהסתדרות
ארגון הרוקחות בישראל
הסתדרות הרוקחים ענף בתי המרקחות
מנהלי שירותי הרוקחות בקופות החולים: שירותי בריאות כללית, מכבי, מאוחדת, לאומית
פארמה ישראל - ת.ד. 2391, כפר סבא 44641

כתוב הנוהל: מג"ר יובל לנדשפט	תפקיד: מנהל יחידת הקנביס הרפואי (יק"ר)	חתימה ותאריך:
מאשר הנוהל: ד"ר בעז לב	תפקיד: המשנה למנכ"ל משרד הבריאות	

Ministry of Health, Pharmaceutical Division
Yirmiyahu 39 Street, Jerusalem
P.O.B 1176 Jerusalem 9101002
Tel: * 5400 Fax: 02-5655979

call.habriut@moh.health.gov.il
קול הבריאות
*5400

משרד הבריאות, אגף הרוקחות
רחוב ירמיהו 39, ירושלים
ת.ד. 1176 ירושלים 9101002
טל: *5400 פקס: 02-5655979



IMC-GCP קנביס רפואי – חוברת מידע ומדריך רפואי (טיוטה)

תאריך: יולי 2016	מספר הנוהל: 154	עדכון 1: ינואר 2017 עדכון 2: דצמבר 2017	עמוד 106 מתוך 134
------------------	-----------------	--	-------------------

נספח ב': נוהל 105 – עבודת ועדת ההתוויות לשימוש בקנביס

www.health.gov.il

מחוז לטכנולוגיית רפואית ותעשיית
אגף הרקחות
Pharmaceutical Division

משרד
הבריאות
לחיים בריאים יותר

שם הנוהל : עבודת ועדת ההתוויות לשימוש בקנביס		
תאריך הנוהל: מרץ 2013	מספר הנוהל: 105	עמוד 1 מתוך 4

16435713

1. כללי:

קנביס הוא חומר המוגדר כ-"סם מסוכן".
קנביס רפואי אינו תרופה, אינו רשום כתרופה, ויעילותו ובטיחותו בשימוש למטרות רפואיות טרם הוכחו.
יחד עם זאת קיימות עדויות לכך שקנביס עשוי לסייע לחולים הסובלים ממצבים רפואיים מסויימים, ולהקל על סבלם.
לאור גידול היקף הבקשות לאישור שימוש בקנביס למטרות רפואיות, ובשל העדר סטנדרטים עולמיים לשימוש בסם, הוקמה על ידי משרד הבריאות ועדה רפואית מקצועית ("ועדת התוויות"), אשר תפקידה נועד לבחון את האינדיקציות הרפואיות הנדרשות להתרת השימוש בקנביס, לצורך בחינת אוכלוסיית היעד לקבלת רישיונות שימוש והמקרים המתאימים מבחינה רפואית למתן רישיונות כאמור.
מטרת נוהל זה קביעת נהלי עבודת ועדת ההתוויות.

2. הגדרות:

על פי הוראות פקודת הסמים המסוכנים (נוסח חדש) התשל"ג-1973 (להלן – הפקודה), קנביס – CANNABIS הוא חומר המוגדר כ-"סם מסוכן" שחל לגביו איסור שימוש, אלא אם ניתן לדבר רישיון כדין.
הסמכות על פי הפקודה לתת רישיון לשימוש בקנביס היא של מנכ"ל משרד הבריאות או מי שהוסמך על ידו (להלן – המנהל). בסמכות המנהל להתיר שימוש בקנביס למטרות רפואיות ולמחקר בהתאם להוראות הפקודה והתקנות שעל פיה.
בנוסף להוראות הפקודה והתקנות, האמנה היחידה לסמים נרקוטיים 1961 ("Single Convention on Narcotic Drugs") קובעת משטר פיקוח ובקרה ייחודי לסם זה, ובכלל זה קיומה של סוכנות ממשלתית האחראית להסדרת הנושא.
על פי החלטת הממשלה מספר 3609 נקבע כי משרד הבריאות ישמש "סוכנות ממשלתית" בהתאם להוראות האמנה האמורה, ולצורך כך הוקמה במשרד הבריאות המחלקה לקנביס רפואי.

3. תוכן הנוהל:

3.1 מינוי ועדת ההתוויות לשימוש בקנביס:

3.1.1 יו"ר ועדת ההתוויות הינו המשנה למנכ"ל משרד הבריאות או נציגו וחברים בוועדה רופאים מומחים מתחומים שונים ולפחות רוקח אחד.

Ministry of Health, Pharmaceutical Division
Yirmiyahu 39 Street, Jerusalem
P.O.B 1176 Jerusalem 9101002
Tel: * 5400 Fax: 02-5655979

call.habriut@moh.health.gov.il
קול הבריאות
5400

משרד הבריאות, אגף הרקחות
רחוב ירמיהו 39, ירושלים
ת.ד. 1176 ירושלים 9101002
טל: *5400 פקס: 02-5655979



IMC-GCP קנביס רפואי – חוברת מידע ומדריך רפואי (טיוטה)

תאריך: יולי 2016	מספר הנוהל: 154	עדכון 1: ינואר 2017 עדכון 2: דצמבר 2017	עמוד 107 מתוך 134
------------------	-----------------	--	-------------------

www.health.gov.il



שם הנהל: עבודת ועדת ההתוויות לשימוש בקנביס		
תאריך הנהל: מרץ 2013	מספר הנהל: 105	עמוד 2 מתוך 4

16435713

3.1.2. לפי שיקול דעת היו"ר ניתן לצרף לוועדה מומחים בתחומי מדע נוספים.

3.1.3. חברי הוועדה יתמנו, דרך כלל או אד הוק לבחינת נושא מסויים על ידי המשנה למנכ"ל.

3.1.4. חברי הוועדה יחתמו על הצהרה לשמירה על סודיות ועל התחייבות בדבר העדר ניגוד עניינים, על-פי נוהל משרד הבריאות למניעת ניגוד עניינים.

3.2. תפקידי הוועדה ההתוויות לשימוש בקנביס:

3.2.1. ועדת ההתוויות תשמש וועדה מיעצת למנכ"ל משרד הבריאות ותביא בפניו המלצותיה בכל הנוגע להתוויות הרפואיות לאישור שימוש בקנביס למטרות רפואיות.

3.2.2. ועדת ההתוויות תדון ותייעץ בכל נושא רפואי אחר שיובא בפניה על ידי היו"ר הוועדה ובכלל דרכי שימוש, מינונים, משטר מינונים וכל היוצא באלה שאלות רפואיות הנוגעות לשימוש בקנביס למטרות רפואיות.

3.2.3. על פי החלטת היו"ר, תדון ועדת ההתוויות גם בפניות מאת "מנהל" לפי פקודת הסמים המסוכנים, לבחינת בקשות פרטניות לשימוש בקנביס למטרות רפואיות שהוגשו אליו, ושהינן לא בהתאם להתוויות שכבר אושרו והוזכרו או במקרים חריגים אחרים.

3.2.4. קיבלה ועדת ההתוויות החלטה לפי סעיף קטן זה, תחייב את "מנהל" הפונה אליה, אלא אם הרכב ועדת ההתוויות שדן בבקשה והחליט בה לא כלל חבר אשר הינו ובעצמו בעל הסמכה כ"מנהל" לפי פקודת הסמים המסוכנים.

3.3. הבאת נושא לדיון בפני הוועדה:

3.3.1. הדיון בפני הוועדה יעשה בנושאים שהובאו בפניה על ידי היו"ר הוועדה.

3.3.2. היו"ר הוועדה יקבע את סדר יום הוועדה.

3.3.3. בקשות להעלות נושאים לדיון בפני ועדת ההתוויות יוגשו למנהל המחלקה לקנביס רפואי אשר יעבירם ליו"ר יחד עם חוות דעתו בנושא.

3.3.4. היו"ר הוועדה יחליט אם להעביר הבקשה לדיון בפני הוועדה, בתנאים או ללא תנאי, או לדחות את הבקשה.

Ministry of Health, Pharmaceutical Division
Yimiyahu 38 Street, Jerusalem
P.O.B 1178 Jerusalem 9101002
Tel: * 5400 Fax: 02-5655979

call.habriut@moh.health.gov.il
קול הבריאות
*5400

משרד הבריאות, אגף הרקמות
רחוב ירמיהו 38, ירושלים
ת.ד. 1178 ירושלים 9101002
טל: *5400 פקס: 02-5655979



IMC-GCP קנביס רפואי – חוברת מידע ומדריך רפואי (טיוטה)

תאריך: יולי 2016	מספר הנוהל: 154	עדכון 1: ינואר 2017 עדכון 2: דצמבר 2017	עמוד 108 מתוך 134
------------------	-----------------	--	-------------------

www.health.gov.il



שם הנהל: עבודת ועדת התוויות לשימוש בקנביס		
תאריך הנהל: מרץ 2013	מספר הנהל: 105	עמוד 3 מתוך 4

16435713

3.4 עבודת הוועדה:

- 3.4.1 אחריות מנהלית לעבודת ועדת התוויות – המחלקה לקנביס רפואי.
- 3.4.2 תדירות הישיבות תיקבע על פי כמות הנושאים המיועדים לדיון, ולפחות שלוש פעמים בשנה.
- 3.4.3 דיוני הוועדה יתקיימו על סמך חומר ונתונים כתובים בלבד שיועברו מבעוד מועד לחברי הוועדה.
- 3.4.4 הוועדה תקיים דיונים בהרכב הכולל לכל הפחות את היו"ר או נציגו, רופא מומחה אחד ורוקח אחד.
- 3.4.5 בוועדה יתקיים דיון פתוח שבסיומו המלצות הוועדה יומקו ויתועדו בכתב. בתיעוד ההחלטות ירשמו גם נימוקי דעת מיעוט, ככל שתהיה.

3.5 טיפול בהמלצות:

- 3.5.1 המלצות ועדת התוויות להוספת או שינוי התוויות מוכרות, המלצות בנושאים רפואיים כללים אחרים, תוגשנה למנכ"ל משרד הבריאות.
- 3.5.2 התקבלה ההמלצה – יודיע על כך המנכ"ל למנהל המחלקה לקנביס רפואי אשר ידאג לפרסומה ולפעול בהתאם.
- 3.5.3 החלטות הוועדה במקרים פרטניים יועברו "למנהל" לפי פקודת הסמים המסוכנים אשר הגיש את השאלתא לוועדה.

4. אחריות ליושם:

לשכת משנה למנכ"ל
אגף הרוקחות
המחלקה לקנביס רפואי
רופאים בעלי הסמכת "מנהל"
חברי ועדת התוויות

5. מסמכים ישימים:

פקודת הסמים המסוכנים [נוסח חדש] התשל"ג-1973
תקנות הסמים המסוכנים, תשי"ט 1979
האמנה היחידה לסמים נרקוטיים - "Single Convention on Narcotic Drugs" 1961

Ministry of Health, Pharmaceutical Division
Yimiyahu 39 Street, Jerusalem
P.O.B 1176 Jerusalem 9101002
Tel: * 5400 Fax: 02-5655979

call.habriut@moh.health.gov.il



משרד הבריאות, אגף הרוקחות
רחוב ירמיהו 39, ירושלים
ת.ד. 1176 ירושלים 9101002
טל: *5400 פקס: 02-5655979

Associate Director General

Ministry of Health

P.O.B 1176 Jerusalem 91010

mmanal@moh.health.gov.il

המשנה למנהל הכללי

משרד הבריאות

ת.ד. 1176 ירושלים 91010

mmanal@moh.health.gov.il



IMC-GCP קנביס רפואי – חוברת מידע ומדריך רפואי (טייטה)

עמוד 109 מתוך 134	עדכון 1: ינואר 2017 עדכון 2: דצמבר 2017	מספר הנוהל: 154	תאריך: יולי 2016
-------------------	--	-----------------	------------------

www.health.gov.il



שם הנהל: עבודת ועדת ההתוויות לשימוש בקנביס		
עמוד 4 מתוך 4	מספר הנהל: 105	תאריך הנהל: מרץ 2013

16435713

6. נספחים: אין

7. תחולה:

נהלים אלה בתוקף מיידי וכל שינויי בהם יחייב רק אם נעשה בכתב ופורסם.

8. תפוצה:

המנהל הכללי משרד הבריאות
המשנה למנכ"ל משרד הבריאות
ראש מינהל רפואה
ראש מינהל טכנולוגיות רפואיות
סמנכ"ל הסברה ויחב"ל
דוברת משרד הבריאות
סמנכ"ל לפיקוח על קופות-חולים ושב"ן
סמנכ"ל לתכנון תקצוב ותמחור
רופאים מחוזיים
רוקחים מחוזיים
רוקחי אגף הרוקחות
לשכת היועצת המשפטית
הסתדרות הרפואית הישראלית (הר"י)
אגוד הרוקחים בהסתדרות
ארגון הרוקחות בישראל
הסתדרות הרוקחים ענף בתי המרקחת
מנהלי שירותי הרוקחות בקופות החולים: שירותי בריאות כללית, מכבי, מאוחדת, לאומית
פארמה ישראל – ת.ד. 2391, כפר-סבא 44641

<u>כתבי הנהל:</u> מגר' יובל לנדשפט	<u>תפקיד:</u> מנהל המחלקה לקנאביס הרפואי	<u>חתימה ותאריך:</u>
<u>מאשר הנהל:</u> ד"ר בעז לב	<u>תפקיד:</u> המשנה למנכ"ל משרד הבריאות	<u>חתימה ותאריך:</u>

Ministry of Health, Pharmaceutical Division
Yirmiyahu 39 Street, Jerusalem
P.O.B 1176 Jerusalem 9101002
Tel: * 5400 Fax: 02-5855979

call.habriut@moh.health.gov.il
קול הבריאות
* 5400

משרד הבריאות, אגף הרוקחות
רחוב ירמיהו 39, ירושלים
ת.ד. 1176 ירושלים 9101002
טל: *5400 פקס: 02-5855979



IMC-GCP קנביס רפואי – חוברת מידע ומדריך רפואי (טיוטה)

תאריך: יולי 2016	מספר הנוהל: 154	עדכון 1: ינואר 2017 עדכון 2: דצמבר 2017	עמוד 110 מתוך 134
------------------	-----------------	--	-------------------

נספח ג': תופעות לוואי ואינטראקציות עיקריות בשימוש בקנביס רפואי



ארגון הרוקחות
בישראל
The Pharmaceutical
Society of Israel
הוועדה המקצועית
The Professional Committee

תופעות לוואי ואינטראקציות עיקריות בשימוש בקנביס רפואי

בעריכת קונסטנטין איטין, דר' נויה מכטיגר-אזולאי, דר' יעל רץ, פרופ' שמעונה יוסלסון-סופרסטיין ודר' אילנה שומכר.

מטרת סקירה זו הינה להביא לידיעת הגורמים המקצועיים מידע מתומצת ועדכני לבחינת התועלת לעומת הנוקמים האפשריים של השימוש בקנביס הרפואי.

החומרים הפעילים בקנביס נקשרים לרצפטורים קנבינואידיים במסלולי הכאב במוח ובחוט השדרה ומובילים לשיכוך כאב (השפעה הנקראת (cannabinoid-induced analgesia).

החומרים הפעילים שבקנביס נספגים במהירות דרך רירית הפה ודרך הריאות⁽¹⁾.

קיימת ספיגה גם מהמעי, אך בספיגה ממערכת העיכול עוברים החומרים הפעילים First Pass Effect נרחב ולכן זמינותם הביולוגית במתן פומי נמוכה. מסיבה זו הם ניתנים בשאיפה או בתרסיס לפה. צורות המתן שאושרו לשימוש בישראל הן סיגריות ושמן.

השפעותיו של הקנביס שונות מאדם לאדם, והן תלויות מינון, דרך המתן, ניסיונו של המשתמש בעבר עם התכשיר, סביבת המטופל (ציפיותיו מהטיפול, גישתו כלפי השפעות התכשיר, מצב רוחו והסביבה החברתית) ומשך השימוש⁽²⁾.

השפעות הקנביס יכולות לבוא לידי ביטוי באופוריה או דיספוריה, רגיעה, חרדה ואף פסיכוזה. תופעות אפשריות נוספות הינן עוררות יתר (אקסיטציה) ולאחריה נמנום, חידוד חושים ולאחריו האטה בתפיסה, והגברה של הפעילות המוטורית ולאחר מכן בעיות קואורדינציה.

רבות מתופעות הלוואי של הקנביס נובעות ממינון גבוה או משימוש כרוני.

יש להימנע משימוש בתכשיר בחולי סכיזופרניה וחולים הסובלים מהפרעה ביפולרית, בעיקר בשל תופעות הלוואי האפשריות של הקנבינואידים הפסיכותרופיים, כמו דיספוריה, חרדה, תגובות של פאניקה ופסיכוזה⁽³⁾.

אצל מטופלים מבוגרים הסובלים ממחלות קרדיווסקולריות עולה הסיכון לשינויים בלחץ דם, טכיקרדיה, התקף לב, הישנות אירוע תעוקת לב, קרדיומיופתיה, מוות לבבי פתאומי, אריתמיה. וכן, אירועים צרברוסקולריים כגון שבץ מוחי ואירועים איסכמיים. פגיעה בכלי דם היקפיים, ווסקוליטיס, קנביס ארטריטיס, צליעה לסירוגין, תסמונת Reynaud, נמק של האצבעות וזווח אף הם⁽⁴⁾.

מטופלים מבוגרים הסובלים מירידה נוירוקוגניטיבית חשובים יותר לירידה בזיכרון, ירידה בריכוז, סדציה מוגברת, ונפילות בשל תופעות האטקסיה הנגרמת ע"י קנביס^(5,10,11).

עישון קנביס עלול לפגוע בריריות הברונכים בגלל הזפת הנוצרת בזמן שריפת העשב, להקטין הולכה של אוויר ולפגוע בפעילות האנטימיקרוביאלית של המקרופגים בתוך נאדיות הריאה (alveoli). כתוצאה מכך, שימוש ארוך טווח בקנביס בשאיפה מגביר סיכון לפארטינגיטיס, ריניטיס, אסתמה, ברונכיטיס, דלקות ריאה, אמפוזמה וסרטן ריאות⁽¹²⁾.

קנביס רפואי הינו תכשיר צמחי שתהליך גידולו אינו מבוקר כמקובל לגבי תכשירים רפואיים. הוא עלול להכיל מזהמים (חיידקים, פטריות ועובשים, כמו גם מזהמים אורגאניים ואנאורגאניים, מתכות כבדות וזרחניים אורגאניים). ריכוז החומרים הפעילים בצמחים אינו קבוע. השונות קיימת בין חלקי הצמח השונים, הזנים השונים, המגדלים ועונות. כתוצאה מכך, המטופלים עלולים לסבול מזהומים שונים ומתקופות של מינון יתר או תת מינון העלולים לגרום לתסמיני הרעלה או תופעות גמילה בהתאם⁽¹³⁾.

יש לנקוט אמצעי זהירות על מנת למנוע גישה של ילדים לתכשיר. תופעות הלוואי ותסמיני הרעלה מופיעים במינונים נמוכים אצל ילדים ועלולים להיות חריפים יותר. תסמינים אלו כוללים: אטקסיה, נמנום, תרדמה, שינויים במצב הנפש ושינויים במצב ההכרה. לעיתים רחוקות יותר עלולים להופיע גם הפסקת נשימה, כחלון, ברדיקרדיה, היפוטניה, opsthotonus (לחץ דם גבוה במיוחד וספסטינות)⁽¹⁴⁾.



IMC-GCP קנביס רפואי – חוברת מידע ומדריך רפואי (טיוטה)

עמוד 111 מתוך 134	עדכון 1: ינואר 2017 עדכון 2: דצמבר 2017	מספר הנוהל: 154	תאריך: יולי 2016
-------------------	--	-----------------	------------------



ארגון הרוקחות
בישראל
The Pharmaceutical
Society of Israel
הוועדה הפיקצועית
The Professional Committee

תופעות הלוואי האקוטיות בשימוש בקנביס רפואי הינן (2,3,7,8,11):

1. סחרחורת, שנחשבת אמנם לתופעת לוואי לא משמעותית, אך עלולה להפוך למשמעותית ביותר במטופלים מבוגרים, בהם סחרחורת עלולה להוביל לנפילה...
2. הקאה.
3. החמרה במצב הטרשת הנפוצה.
4. דלקות בדרכי השתן.
5. חרדה במשתמשים חדשים, תופעות פסיכוטיות (במינון גבוה).
6. תסמינים נוירולוגיים כגון: קואורדינציה ירודה, ירידה בכוח שריר, סדציה ושינה, קשיי ריכוז, שינויים בפעילות פסיכומטורית, דיבור לא ברור והאטה בזמן התגובה.
7. ירידה בפעילות קוגניטיבית.
8. פגיעה בערנות ועליה בסיכון לתאונות, במידה שהמטופל נוהג או נדרש לבצע משימות מורכבות תחת השפעת התכשיר.
9. שימוש במהלך ההריון עלול להוביל למשקל ילוד נמוך.
10. תופעות כלליות: יובש בפה, כאבי ראש, שיעול וצריבה בגרון.
11. טכיקרדיה.

תופעות הלוואי בשימוש כרוני בקנביס רפואי הינן (2,3,7,8,10,11):

1. תלות
2. סיכון גבוה יותר ללקות בברונכיטיס כרוני ותפקוד לקוי של הריאות.
3. סימפטומים והפרעות פסיכוטיות שכיחות יותר במטופלים להם היסטוריה של תופעות פסיכוטיות או היסטוריה משפחתית של תופעות אלו.
4. ירידה ברמות ההורמונים: LH, FSH, פרולקטין והורמון גדילה.
5. הפרעות במערכת העיכול והפרעות במאזן אלקטרוליטים, הדבר מחייב תשומת לב מיוחדת בחולים הסובלים מאי ספיקת כליות.
6. שימוש לאורך 10 שנים ויותר עלול לגרום לפגיעה קבועה בפעילות הקוגניטיבית.

תופעות לוואי נוספות המתוארות בספרות בתיאורי מקרה (2,3,7,8,10):

1. דלקת פרקים קנבינואידית (cannabis artheritis).
2. הפרעות בקצב לב.
3. אי ספיקת לב.
4. ירידה בחום הגוף ובתנועתיות ובמקרים נדירים אף שיתוק.
5. ירידה חדה ברמות הסוכר במטופלים סוכרתיים.
6. היפומאניה (אבדן כושר שיפוטי והתנהגות קלת דעת)
7. נזקי עישון.

סקירה זו אינה תחליף לבחינה מעמיקה של מצבו הרפואי של המטופל והתרופות שהוא מקבל, לפני ובמהלך השימוש בקנביס רפואי אשר תאפשר תועלת מרבית תוך מזעור הנזקים האפשריים לבריאות המטופל.



IMC-GCP קנביס רפואי – חוברת מידע ומדריך רפואי (טיוטה)

תאריך: יולי 2016	מספר הנוהל: 154	עדכון 1: ינואר 2017 עדכון 2: דצמבר 2017	עמוד 112 מתוך 134
------------------	-----------------	--	-------------------

אינטראקציות עיקריות של הקנביס הרפואי

תוצאת האינטראקציה (151,14)	קבוצה פרמקולוגית/ הומור פעיל	שם מסחרי בישראל ⁽¹³⁾	הערות (1,4,9,11,14,15)
עליה בפעילות/רעילות התכשירים בשילוב עם קנביס	אופיאידים לטיפול בכאבים	TRAMADEX, TRAMAL, ZALDIAR;	עליה בסיכון לדיכוי נשימתי הנגרם ע"י הקנביס
	ברביטוראטים	Phenobarbital	עליה בסיכון לסדציה, כנראה בשל עיכוב בפינוי הברביטוראטים.
	תכשירים המכילים קנבינואידים		שילוב של קנבינואידים (במתן פומי או בשאיפה) אינו מומלץ, בשל העלייה בסיכון להשפעות פסיכוטיות.
	CNS Inhibitors , MAO Inhibitors Anxiolytics, sedatives, General anesthetics, hypnotics, Phenothiazines, Skeletal muscle relaxants, Sedating H1-Blockers נוגדי דכאון טריציקליים	ELATROL, ELATROLET; ABILIFY, ARIPLY; SORBON; SUBOXONE, SUBUTEX; BUTRANS, SBT, ANAFRANIL, MARONIL; LEPONEX, LOZAPINE; DEPREXAN; GILEX; HALDOL, HALOPER, PERICATE; TOFRANIL; LICARBUM; MELODIL; MIRO, MIRTAZAPIN, REMERON; NORTYLINE OLANZAPIN DEXCEL, OLANZAPINE TEVA, ZAPPA, ZYPADHERA; ORAP FORTE; PRAMIPEXOL TEVA [®] , SIFROL ER, TRIMEXOL; QUETI, QUETIAPINE TEVA [®] , SEROQUEL; AZILECT; RISPEFAR, RISPERDAL, RISPERIDEX, RISPOND; REQUIP MODUTAB, ROPINIROL TEVA [®] ; TRAZODIL; SURMONTIL; GEODON;	עליה בסיכון לדיכוי נשימתי הנגרם ע"י הקנביס בנוגדי דכאון טריציקליים עלולה להתרחש בנוסף, עליה בסיכון להזיות וטכיקרדיה
	Sedating H1-Blockers תכשירים אנטיכולינרגיים (כולל אנטי מוסקרניים)		בשילוב זה, בנוסף לעליה בסיכון לדיכוי נשימתי, קיים סיכון לטכיקרדיה וסחרחורת
SSRI'S		עליה בסיכון למאניה	
תכשירים סימפטומטיים אמפטמינים, קוקאין וכד'			השילוב עלול לגרום לעליה בלחץ דם, טכיקרדיה וקרדיוטוקסיות
אלכוהול (אתיל אלכוהול)			אתנול עלול לגרום להגברת הספיגה של הקנבינואידים, הגברת דיכוי מערכת העצבים המרכזית. מומלץ לנטר את ההשפעות במתן בו זמני ולהזהיר את המטופלים באשר להשפעה הצפויה.



IMC-GCP קנביס רפואי – חוברת מידע ומדריך רפואי (טיוטה)

תאריך: יולי 2016	מספר הנוהל: 154	עדכון 1: ינואר 2017 עדכון 2: דצמבר 2017	עמוד 113 מתוך 134
------------------	-----------------	--	-------------------

תוצאת האינטראקציה ^(14,15)	קבוצה פרמקולוגית/ הומר פעיל	שם מסחרי בישראל ⁽¹³⁾	הערות ^(1,3,11,14,15)
עליה בפעילות/רעילות התכשירים בשילוב עם קנביס	Azelastine	RHINOLAST	מומלץ להימנע משימוש בו זמני
	Cocaine		עליה בתופעות הטוקסיות של קוקאין
	Disulfiram	לא רשום בישראל	עליה בסיכון להיפומאניה
	Metyrosine	לא רשום בישראל	
	Paraldehyde	לא רשום בישראל	מומלץ להימנע משימוש בו זמני
	Pramipexole	PRAMIPEXOLE TEVA®, SIFROL ER, TRIMEXOL	
	Sildenafil	VIAGRA, REVATIO, SIL-ON, SILDENAFIL TEVA®, SLIDER, TARIM, VIA-AVENIR	עליה בסיכון להתקף לב
	Warfarin	COUMADIN	עליה ב INR
Zolpidem	AMBIEN CR, STILNOX, ZODORM		





IMC-GCP קנביס רפואי – חוברת מידע ומדריך רפואי (טיוטה)

תאריך: יולי 2016	מספר הנוהל: 154	עדכון 1: ינואר 2017 עדכון 2: דצמבר 2017	עמוד 114 מתוך 134
------------------	-----------------	--	-------------------

תוצאת האינטראקציה ^(14,15)	קבוצה פרמקולוגית/ חומר פעיל	שם מסחרי בישראל ⁽¹³⁾	הערות ^(1,3,11,14,15)
עליה ברמות/השפעת קנביס בשימוש בו זמני עם התכשירים	מוצרי טבק/סיגריות		שימוש בקנביס במקביל לעישון מעלה קצב לב ורמות של פחמן חד חמצני ועלול לגרום לסיבוכים בחולים המטופלים בתכשירים נוספים ⁽¹¹⁾ .
	CYP2C9 Inhibitors (Strong & Moderate) Sorafenib Ritonavir Fenofibric Acid	NEXAVAR ®; KALETRA, NORVIR לא רשום בישראל	בשל עיכוב תחרותי של המטבוליזם, עלול לגרום לעליה בריכוזי THC ולעליה בתופעות הלוואי של THC (החומר הפעיל שבקנביס) מומלץ לשקול הורדת מינון הקנביס.
	CYP3A4 Inhibitors (Strong & Moderate) Brimonidine (topical)	ALPHAGAN P, BRIMONIDINE TEVA®, COMBIGAN	
	Cocaine		עליה בתופעות הטוקסיות של קוקאין
	Conivaptan	לא רשום בישראל	
	Dasatinib	SPRYCEL	
	Doxylamine	SLEEP AID, TONIGHT	
	Droperidol	לא רשום בישראל	
	Fusidic Acid (Systemic)	FUCIDIN (מתן סיסטמי)	מומלץ להימנע משימוש בו זמני ⁽¹⁾
	Hydroxyzine	OTAREX	
	Ivacaftor	לא רשום בישראל	
	Luliconazole	לא רשום בישראל	
	Magnesium Sulfate		
	Methotrimeprazine	RONEXINE	
	Mifepristone	לא רשום בישראל	
	Perampanel	לא רשום בישראל	
	Simeprevir	FYCOMPA	
	Sodium Oxybate	לא רשום בישראל	



IMC-GCP קנביס רפואי – חוברת מידע ומדריך רפואי (טיוטה)

תאריך: יולי 2016	מספר הנוהל: 154	עדכון 1: ינואר 2017 עדכון 2: דצמבר 2017	עמוד 115 מתוך 134
------------------	-----------------	--	-------------------

הערות ^(1,3,11,14,15)	שם מסחרי בישראל ⁽¹³⁾	קבוצה פרמקולוגית/ חומר פעיל	תוצאת האינטראקציה ^(14,15)
		CYP3A4 Inducers (Strong)	ירידה ברמות/השפעת קנביס בשימוש בו זמני עם התכשירים
	TRACLEER	Bosentan	
	לא רשום בישראל	Dabrafenib	
	EXJADE	Deferasirox	
	St. John's worth, common valerian, Ginkgo biloba ⁽¹⁶⁾	Herbs (CYP3A4 Inducers)	
	לא רשום בישראל	Mitotane	
	ACTEMRA	Tocilizumab	

הערות ^(1,3,11,14,15)	שם מסחרי בישראל ⁽¹³⁾	קבוצה פרמקולוגית/ חומר פעיל	תוצאת האינטראקציה ^(14,15)
ירידה ביעילות התכשירים		Protease Inhibitors	ירידה ברמות/השפעת התכשיר בשימוש בו זמני עם קנביס
		THEOTARD, THEOTRIM	
עישון קנביס בדומה לעישון טבק, הינו משפעל של מטבולזם על CYP1A2 ויכול להעלות פיני החומרים המהווים סובסטרטים של הציטוכרום.		Antipsychotics (Olanzapine, Clozapine); נוגדי דכאון טריציקליים Mirtazapine	



IMC-GCP קנביס רפואי – חוברת מידע ומדריך רפואי (טיוטה)

עמוד 116 מתוך 134	עדכון 1: ינואר 2017 עדכון 2: דצמבר 2017	מספר הנוהל: 154	תאריך: יולי 2016
-------------------	--	-----------------	------------------



ארגון הרוקחות
בישראל
The Pharmaceutical
Society of Israel
הוועדה המיסקצועית
The Professional Committee

רשימת ספרות

- 1 - מאגר מידע LEXICOMP, גרסה 2.5.3, 2013 (THC & Cannabidiol).
- 2 - Grant I, Medical Marijuana: Clearing away the smoke, The Open Neurol. J. 6:18-25, 2012
- 3 - Leung L: Cannabis and its derivatives: Review of medical use. J Am Board Fam Med, 24 :452-462,2011
- 4 - Thomas G et al: Adverse cardiovascular, cerebrovascular and peripheral vascular effects of marijuana inhalation: What Cardiologists need to know. Am J Cardiol. 113:187-190, 2014.
- 5 - Wang T, Collet JP, Shapiro S, Ware MA. Adverse effects of medical cannabinoids: a systematic review. . 2008 -5 CMAJ;178:1669-78
- 6 - Hall W, Degenhardt L: Adverse health effects of non-medical cannabis use. the Lancet, 374(9698):1383-1391, 2009
- 7 - איסין ק. HIV, משקל וקנביס, חלק ג': קנביס. Pharmaline, 2008; 33: 34-40.
- 8 - Pertwee RG: Cannabis and Cannabinoids. Pharmacology and rationale for clinical use. Forsch Komplementarmed; 8 6(suppl 3):12-15, 1999
- 9 - Ashton CH, Moore PB, Gallagher P Young AH: Cannabinoids in bipolar affective disorder: a review and discussion of their therapeutic potential. J Psychopharmacol, 19(3):293-300, 2005
- 10 - גור רות, לשפוך את האור על הצד האפל של המריחואנה הרפואית. MEDICINE מבית MEDICAL GROUP, 11-13, יולי 2012
- 11 - Borgelt LM , Franson KL , Nussbaum AM , Wang GS . The pharmacologic and clinical effects of medical cannabis. - 11 Pharmacotherapy;33:195 – 209 . 2013
- 12 - Hartman RL, Huestis MA. Cannabis effects on driving skills. Clin Chem;59(3):478-92 . 2013
- 13 - מאגר התרופות של אגף הרוקחות
<http://www.old.health.gov.il/pages/default.asp?maincat=11&catid=38&Pageid=165>
- 14 - מאגר מידע AltMedDex (MICROMEDAX)
- 15 - מאגר מידע MD Consult (DRONABINOL,THC)
- 16 - Hellum BH, Hu Z, Nilsen OG: The induction of CYP1A2, CYP2D6 and CYP3A4 by Six Trade Herbal Products in Cultured Primary Human Hepatocytes. Basic Clin Pharmacol Toxicol, 100(1):23-30, 2007



IMC-GCP קנביס רפואי – חוברת מידע ומדריך רפואי (טיוטה)

תאריך: יולי 2016	מספר הנוהל: 154	עדכון 1: ינואר 2017 עדכון 2: דצמבר 2017	עמוד 117 מתוך 134
------------------	-----------------	--	-------------------

נספח ד': צריכת קנביס למטרות רפואיות בעוגיות

www.health.gov.il

המנהל הכללי
Director General

משרד
הבריאות
לחיים בריאים יותר

ד' בכסלו, התשע"ד
07 נובמבר 2013
סימוכין: 63196413
(במענה: ציין סימוכין)

אל: מר יובל לנדשפט, מנהל יחידת הקנאביס הרפואי (יק"ר)

הנדון: צריכת קנביס למטרות רפואיות בעוגיות
(סימוכין – ישיבה מיום 27.10.13)

בישיבה שבסימוכין ולאחר שכל הטענות והשיקולים הוצגו בפני, החלטתי כי שימוש בעוגיות המכילות קנאביס יותר אך ורק לילדים. במועד זה ביקשתי כי יוכן סיכום בכתב של כל תהליך הבחינה של הסוגיה, כל הטיעונים והשיקולים שהועלו, כדי שאוכל לשוב ולשקול הדברים ולוודא שהחלטתי נכונה.

לאחר שסיכום זה הוכן והועבר אלי, ולאחר ששבתני ובחנתי הדבר, מסקנתי היא שאכן אין מקום להמשך אישור צריכת קנביס למטרות רפואיות בעוגיות, בכפוף לחריג של שימוש על ילדים בהתאם להמלצת הגורם המטפל, ויש להודיע על החלטה זו שתכנס לתוקף החל מיום 1.1.14.

להלן פירוט הדברים –

רקע עובדתי:

נושא השימוש בקנביס למטרות רפואיות הוא נושא צעיר יחסית בארץ ובעולם. בארץ הנושא עלה על סדר היום של משרד הבריאות בשלהי שנות התשעים, תחילת שנות האלפיים, כאשר טיפין טיפין החלו להגיע למשרד בקשות לאישור שימוש בקנביס למטרות רפואיות.

בשנים הראשונות ההתייחסות היתה פרטנית לבקשות ללא התייחסות של ממש למישור התהליכי או הכללי וזאת לאור מוגבלות היקף התופעה. בשנים הראשונות בכל זמן נתון לא היו יותר מכמה עשרות בקשות ורישיונות תקפים. בשלב כלשהו נוצר גידול מהיר בהיקף הדרישה והאישורים שניתנו לשימוש בקנביס לצרכים רפואיים, דבר שהוביל לכך שחלק מהדברים "נלמדו תוך כדי הליכה" כפי שהמדינה אף הודתה בכך בדיון שהתקיים בבג"צ אגב עתירה של אחד מהמגדלים.

בדיעבד ברור, כי חלק מההחלטות התקבלו מתוך הנחה שמדובר בנושא פשוט שאינו מחייב מעורבות ממשלתית עמוקה או רגולציה, כאשר כיום ברור בצורה החדה ביותר שהנושא מורכב הרבה יותר ממה שנחזה מלכתחילה.

2/..

Director General
Ministry of Health
P.O.B 1176 Jerusalem 91010
mankal@moh.health.gov.il
Tel: 02-5081309 Fax: 02-5655968

המנהל הכללי
משרד הבריאות
ת.ד. 1176 ירושלים 91010
mankal@moh.health.gov.il
טל: 02-5081309 פקס: 02-5655968

Associate Director General

Ministry of Health

P.O.B 1176 Jerusalem 91010

mmancal@moh.health.gov.il

המשנה למנהל הכללי

משרד הבריאות

ת.ד. 1176 ירושלים 91010

mmancal@moh.health.gov.il



IMC-GCP קנביס רפואי – חוברת מידע ומדריך רפואי (טיוטה)

תאריך: יולי 2016	מספר הנוהל: 154	עדכון 1: ינואר 2017 עדכון 2: דצמבר 2017	עמוד 118 מתוך 134
------------------	-----------------	--	-------------------

www.health.gov.il

המנהל הכללי
Director General

-2-

בדומה להקשרים רבים אחרים, כך גם בכל הנוגע למוצרי קנביס שאושרו לייצור ולדרכי השימוש, גם כאן נראה שההתפתחות היתה מלכתחילה מבלי שנעשתה התעמקות של ממש בסוגיה. יצויין, כי ניסיון לשחזר עובדתית הדבר העלה חסרים בתשתית העובדתית לעניין.

אם בתחילת הדרך ברור שהרישיונות שניתנו היו רישיונות למטופלים לגידול עצמי בלבד (או גידול בחברותא של מספר מטופלים) ולא היתה כל התייחסות לגבי צורת השימוש על ידי אותם מטופלים של הסם אותו גידלו בעצמם, פחות ברור מתי בדיוק ניתנה ההתייחסות הראשונה לנושא ברישיונות שניתנו למגדלים (להבדיל מרישיונות שניתנו פרטנית למטופלים).

עם המעבר מרישיונות לגידול עצמי (תחילה כל הרישיונות למטופלים היו רישיונות כאלה) לרישיונות לגידול וייצור שניתנו למגדלים וספקים, בשלב כלשהו ניתנו אישורים לא רק לגדל ולעבד את צמח הקנביס לתצורה של תפרחות מיובשות המיועדות לעישון או אידיוי, אלא גם ניתנו רישיונות אלה ואחרים גם לייצור שני מוצרים נוספים למרות שתחילה המוצרים אפילו לא נקבו בשם אלא נמצא ברישיונות נוסח שמאשר ייצור מוצרים מ"חלקי השתיל המעובדים לצורך עישון או עיכול".

נכון למועד החלטתי זו קיימים רישיונות לייצור עוגיות אך אין נתון ברור לגבי היקף הצריכה בפועל של עוגיות אלה, להבדיל מצריכה בדרך אחרת, אך אין חולק שיש שצורכים את הקנביס בצורה זו.

בכל הנוגע לדרכי הצריכה של הסם על ידי המטופלים ניתן לומר, כי לפחות בשנים האחרונות שיטות הצריכה המקובלות הן לא רק עישון אלא גם אידיוי או חליטה של התפרחות המיובשות, בליעת תמצית הצמח שנמהל בשמן או באלכוהול וכן אכילת עוגיות שהכילו את הסם. לא ניתן לשחזר מתי החל השימוש בכל אחת מן הצורות, מה גם שדבר לא מנע מהמטופלים עצמם, שקיבלו את הסם בתצורה זו או אחרת, לעבדו בעצמם לצורת צריכה מותאמת אישית ובכלל זה אפית עוגיות.

יצויין, כי עדות לכך שבשלב כלשהו החלה בחינה ממשית של סוגית המוצרים, צורתם והרכבם, ניתן למצוא במכתב שנשלח ביום 30.4.12 על ידי ד"ר ברוך, המנהל לפי פקודת הסמים המסוכנים, לכל המגדלים והמייצרים בו הבהיר, כי ש"הפצת מוצרי קנביס (שמן, עוגיות) שלא קיבלה אישור על ידי הח"מ תהווה הפרת תנאי הרישיון".

בין לבין התקדמה עבודת המטה, ובכלל זה עבודת מטה בינמשרדית לרבות בפני ועדת ההיגוי הבינמשרדית, בניסיון לגבש אמות מידה מקצועיות ראויות לכל התחומים הרלוונטיים, ובכללם תחומי הרפואה כאשר סוגיה אחת שהחלה לקבל התייחסות ממוקדת היא סוגית סוגי המוצרים אותם יש לאשר למטופלים. כך למשל נקבעו אמות מידה ביחס לריכוזים המקסימליים והמינימליים המותרים של החומרים הפעילים המרכזיים בצמח (THC ו-CBD), והשילובים ביניהם.

בהמשך התקיים דיון גם לגבי סוגי המוצרים שיש לאשר. בדיון שהתקיים בפני ועדת ההיגוי ביום 12.5.12 הוחלט, כי –

החלטה: ישמך המצב בנושא המוצרים. עוגיות ושמן ישמשו כמוצר המאושרים כתחליפי עישון, לא יאושרו מוצרים נוספים. משרד הבריאות יגבש הנחיות יצור בשיתוף הגורמים הרלוונטיים.

3/..

Director General
Ministry of Health
P.O.B 1176 Jerusalem 91010
mankal@moh.health.gov.il
Tel: 02-5081309 Fax: 02-5655966

המנהל הכללי
משרד הבריאות
ת.ד. 1176 ירושלים 91010
mankal@moh.health.gov.il
טל: 02-5081309 פקס: 02-5655966



IMC-GCP קנביס רפואי – חוברת מידע ומדריך רפואי (טיוטה)

תאריך: יולי 2016	מספר הנוהל: 154	עדכון 1: ינואר 2017 עדכון 2: דצמבר 2017	עמוד 119 מתוך 134
------------------	-----------------	--	-------------------

www.health.gov.il

המנהל הכללי
Director General

משרד
הבריאות
לחיים בריאים יותר

-3-

הדיונים בנושא נמשכו ובספטמבר 2012 התבקש אגף הרוקחות במשרד הבריאות על ידי ד"ר ברוך לתת חוות דעתם בנושא המשך ייצור עוגיות ואכן חוות דעת כאמור הוכנה ונמסרה בתחילת שנת 2013 ובהמשך הוצגה ונדונה בפני ועדת ההיגוי.

חוות הדעת, שהוכנה על ידי מגרי מרום מאגף הרוקחות, יחד עם ד"ר שלמה אלמוג, מומחה מוביל בפני עצמו, ושהוגשה כאמור לוועדה, היתה שאין הצדקה להמשך ייצור העוגיות, מבחינה פרמקולוגית וזאת מהסיבות העיקריות הבאות:

- 1) יש אלטרנטיבות לעוגיות - תפרחות מיובשות לעישון או אידוי ושמן קנביס. מטופל שיבחר לא לעשן יוכל להכין לעצמו עוגיות (מהתפרחות או מהשמן) אם זו העדפתו או לצרוך השמן בקלות על ידי טפטוף מספר טיפות על כל סוג מזון שבחר המטופל.
- 2) הליך ייצור העוגיות מעורר קשיים וחששות לגבי מהות המוצר הסופי וזאת לאור העובדה שאת העוגיות אופים בטמפרטורת תנור של 160-200 מעלות ובתחום טמפרטורות זה, הקנבינואידים, ובכלל זה ה-THC, עוברים מפאזה מוצקה לפאזה נוזלית.
- 3) מבחינת מדיניות רפואית ופרמקולוגית ראויה, יש להקטין מספר סוגי המוצרים המכילים קנביס.
- 4) חשש לשימוש שגוי במוצר על ידי המטופל או על ידי אחר שיטעה בזיהוי המוצר כמוצר רפואי המכיל סם מסוכן.

ביום 14.2.13 הנושא נדון בוועדת ההיגוי הבינמשרדית וההמלצה הגורפת של הנוכחים היתה שלא לאשר המשך ייצור עוגיות בעיקר לאחר שלא נמצא כל יתרון טיפולי או פרמקולוגי בקיום מוצרים נוספים מלבד תפרחות מיובשות ושמן, ואף אלה רק אם הרכבם ברור וידוע. זו גם זו, לדעת ועדת ההיגוי, נראה שבמוצרים נוספים, לרבות עוגיות, ישנם חסרונות שהם לשעצמם מצדיקים הפסקת אפשרות שיווקם, ובכללם חששות הנובעים מהליך הייצור והשפעותיו על החומרים הפעילים וחשש לשימוש לרעה שלא בכוונה (בעיקר בהקשר לעוגיות חשש כי צדדים שלישיים כולל ילדים יצרכו בטעות דבר שעל פניו אינו נראה כמוצר רפואי) ועוד.

הודעה על החלטה זו נמסרה לבעלי רישיונות ייצור אלה אשר ביקשו שההחלטה תישקל שנית לאחר שמיעת טענותיהם. הוחלט לדחות את הביצוע, לאפשר הגשת טענות בכתב (בהמשך גם פרונטלית מול ועדת ההיגוי) ולשקול שוב בסיום ההליך, בנפש חפצה, את ההחלטה.

בהמשך נשמעו טענות חברת תיקון עולם וחברת קנבליס, בכתב ובעל פה מול ועדת ההיגוי, ובנוסף, נפגשתי אישית עם פרופ' ראובן אור, מנהל המחלקה להשתלת מח עצם בבית חולים הדסה (ומי שהיה באותו מועד גם היועץ המדעי של חברת קנבליס למרות שהדבר לא צויין על ידו במפגש עימי). במפגש זה הדגיש פרופ' אור את שביעות הרצון של המטופלים מהעוגיות (שאינן מאושרות לשימוש במחלקה שלו עצמו אלא רק למטופלים אמבולטורים) אך גם הבהיר, כי דעתו על העוגיות מבוססת למעשה על התצפית והתוצאה – המטופלים מגיבים טוב ומרוצים. הוא ציין, כי לא בחן מדעית את הסוגיה. הוא הוסיף, כי אם טפטוף שמן על עוגייה ייתן אותו אפקט למטופלים הוא לא רואה עם זה בעיה. בהמשך הוגשה על ידו גם חוות דעת כתובה שחזרה על הדברים.

4/..

Director General
Ministry of Health
P.O.B 1176 Jerusalem 91010
mankal@moh.health.gov.il
Tel: 02-5081309 Fax: 02-5655966

המנהל הכללי
משרד הבריאות
ת.ד. 1176 ירושלים 91010
mankal@moh.health.gov.il
טל: 02-5081309 :פקס 02-5655966



IMC-GCP קנביס רפואי – חוברת מידע ומדריך רפואי (טיוטה)

תאריך: יולי 2016	מספר הנוהל: 154	עדכון 1: ינואר 2017 עדכון 2: דצמבר 2017	עמוד 120 מתוך 134
------------------	-----------------	--	-------------------

www.health.gov.il

המנהל הכללי
Director General

-4-

טענות חברת תיקון עולם (בכתב ובעל פה בשימוע) לתמיכה בהמשך ייצור העוגיות מנקודת מבט צרכי המטופלים היו כדלקמן:

ראשית, כי יש יתרון למוצר שנצרך באכילה ונספג במערכת העיכול באשר ההשפעה תחל לאחר 30 - 90 דקות ותימשך כשמונה שעות בממוצע. הובהר על ידם כי תהליך הייצור של העוגיות מפוקח ומדוד כך שניתן להבטיח את ההרכב הסופי.

הודגש על ידי חברה זו, ועל ידי מטופלים המשתמשים במוצריה, שביעות הרצון של המטופלים וכי קבוצת המטופלים אשר צורכים את העוגיות הם בעיקר ילדים אשר אושרו לקבלת הטיפול, שומרי שבת אשר אינם יכולים לעשן בשבת, מטופלים אשר מתאשפדים בתקופת הטיפול ומטופלים אשר מעדיפים שלא לצרוך את הטיפול בצורת עישון או שמן.

הוצגה חוות דעתה של ד"ר נטליה כגן, המסבירה את חשיבות האפשרות של נטילתו של קנביס רפואי בצורה פומית. בחוות דעת זו צויין שצריכת העוגיות היא צורת צריכה מקובלת ונפוצה וכי "מבחינה פרמקוקינטטית, צורת מתן זו היא די דומה לצורות מתן אחרות דרך הפה, כגון טבליות או כמוסות. בחלק מהמחקרים מראים אפילו שהספיגה מהעוגיות היא יותר טובה מאשר כמוסות גילטיין, כנראה בגלל הפעלת מיצי המרה ומנגנוני ספיגה לימפתיים, היות ובמקרה של עוגיות החומר הפעיל ניתן ביחד עם אוכלי" (דבר שאין בו מענה לשאלה מדוע אם כן טיפוף מיצוי השמן על אוכל כלשהו לבחירת המטופל אין בו מענה מספק). הכותבת הדגישה שבקרב ילדים "עוגיות הן צורת המתן היחידה שזוכה להיענות מלאה של מטופלים קטנים".

הופיע בפני ועדת ההיגוי גם ד"ר גייצן משה, רופא גריאטרי המומחה לגרנטולוגיה ומכהן כמנהל רפואי של בית אבות "הדרים" שהציג את הקושי של מטופלים קשישים לצרוך את הקנביס בעישון או בטיפות וזאת עקב מגבלות גופניות של זקנתם וכי מניסיונו, לגבי אוכלוסיה זו המענה הנכון הוא קפסולות (לא עוגיות) וזה הניסיון שלו בפועל עם מטופליו במוסד זה.

טענות חברת קנבליס (בכתב ובעל פה בשימוע) לתמיכה בהמשך ייצור העוגיות מנקודת מבט צרכי המטופלים היו כדלקמן:

החברה הדגישה, כי היא מוכנה שכל תהליכי הייצור יהיו שקופים למשרד הבריאות וכי תעמוד בכל דרישה הנוגעת לייצור והבטחה כי תכולת העוגיות מדודה וידועה ועל כן החלטה לביטול האישורים לייצור מוצר זה בהתבסס על הנחה שמוצרים אינם מדודים וידועים, אינה סבירה. אחת כמה וכמה שלטענת החברה המוצרים נבדקו ונמצאו במינונים נשלטים.

הוצגו מסמכים המתייחסים למחקר שנערך בתל השומר, במחלקה להמטולוגיה ואונקולוגיה ילדים בתל השומר ומכתבם של פרופי תורן, מנהל המחלקה וד"ר חורי ממחלקה זו, על המחקר ולדבריהם –"ההחלטה להשתמש דווקא בעוגיות המכילות THC נבעה משתי סיבות עיקריות: האחת – כי נמצא שמעבר דרך מערכת העיכול, גורם למשך השפעה ארוך יותר, וכמו כן נבעה מן הרצון להימנע מעידוד עישון של קנביס" (ללא הסבר מדוע לא נשקלה אפשרות שימוש בטפטוף שמן על מוצר אוכל כשלהו).

5/..

Director General
Ministry of Health
P.O.B 1176 Jerusalem 91010
mankal@moh.health.gov.il
Tel: 02-5081309 Fax: 02-5655966

המנהל הכללי
משרד הבריאות
ת.ד. 1176 ירושלים 91010
mankal@moh.health.gov.il
טל: 02-5081309 פקס: 02-5655966



IMC-GCP קנביס רפואי – חוברת מידע ומדריך רפואי (טיוטה)

תאריך: יולי 2016	מספר הנוהל: 154	עדכון 1: ינואר 2017 עדכון 2: דצמבר 2017	עמוד 121 מתוך 134
------------------	-----------------	--	-------------------

www.health.gov.il



המנהל הכללי
Director General

משרד
הבריאות
כחיים בריאים יותר

-5-

החברה הדגישה כי תעמוד לא רק בכל דרישה הנוגעת להליכי הייצור ובדיקות מעבדה, אלא גם בכל דרישה לגבי סימון המוצר או אריזתו למניעת צריכה שגויה.

נטען על ידי החברה, כי הם לא מייצרים תרופה וצורת צריכה זו של קנביס בעוגיה אינה פטנט שלהם אלא דבר שקיים ושיש לזה צורך וזה מקל על מטופלים. העוגיות עוזרת לאנשים להתגבר עם הפאן הפסיכולוגי והרתיעה שלהם מעישון. לדבריהם הליך הייצור לווה על ידי כימאית שליוותה את התהליך וכי מבצעים בדיקות על בסיס קבוע במעבדות.

החברה גם הביאה עדויות מטופלים על שביעות רצונם והצלחת הטיפול בשימוש בעוגיות וכישלון בכל שיטה אחרת לרבות שימוש בשמן וכן הופיע לשיבת ועדת ההיגוי פרופי אור שהדגיש, כי לשיטתו המבחן הוא מבחן התגובה ואם מטופל מגיב טוב לעוגיה יש לאפשר לו אפשרות זו. כמו כן, טענות שתי החברות לזכויות ולאיינטרסים כלכליים בענין ואף את אלה שקלתי במכלול השיקולים.

דין:

לאחר שעיינתי היטב במסמכים השונים ושבתני ושקלתי הדברים מסקנתי היא שלמעשה אין כל מקום או הצדקה להמשך ייצור העוגיות, ייצור שלא ברור על סמך אילו שיקולים אושר מלכתחילה. גם אם מדובר במציאות קיימת, עדין איני סבור שבעת השינוי מוטל עלי לשכנע שאין צורך במוצר זה או אחר. מאחר שהמציאות נוצרה מבלי שנעשתה בחינה ממשית של הדברים, בוודאי לא בחינה מדעית, שיש צורך במוצר זה או אחר, אני סבור שבאחריות משרד הבריאות היום, גם בדיעבד, לעשות כן וככל שימצא שמוצר כלשהו אינו מוצדק מבחינה רפואית ומשיקולים רפואיים ופרמקולוגיים, אין מקום לאשר את המשך ייצורו רק מהטעם שהוא קיים היום ועד היום לא הזיק.

בסופו של יום הטענה המרכזית של כל הטוענים נגד הפסקת ייצור העוגיות היא מבחן התוצאה. לגישת התומכים בהמשך הייצור, בפועל המוצר מסייע למטופלים ועל כן מוצדק לאפשר המשך קיומו. גם אם נאמר שיעילות הטיפול באמצעות עוגיות הוא שיקול לאישור המשך הייצור ראוי לדייק. יעילות זו היא סובייקטיבית ולא נבחנה בצורה ברורה בוודאי לא בצורה מדעית מקובלת ודבריו של פרופי אור בפני היו ברורים בנושא. גם אסמכתאות אחרות שהוצגו על ידי גורמים מקצועיים, לא בדיוק הפרידו בין השימוש בשמן לבין צריכת עוגיות או לשאלה האם קיים הבדל בין השניים והאם לא ניתן לצרוך את שמן הקנביס על גבי שלל מוצרי מזון כתחליף שקול ושווה ערך לעוגיות.

גם עדויות מכלי ראשון של מטופלים, הגם שאני מכבד עדויות אלה, אינן בסיס מדעי להוכחת יעילות, וזאת אף הרבה לפני שמשקללים במשוואה אפקט פלסבו.

מכל מה שהובא בפני לא מצאתי עדות משכנעת שמצדיקה המשך קיומו של מוצר רפואי בתצורה הזו של עוגיות, ולטעמי ההפך הוא הנכון. חריג אחד לאמור – ילדים שמבחינתם אין אפשרות צריכה אחרת, וזאת למרות שבנקודה זו יש בי ספקות רבים האמנם צריכה על ידי עוגיה היא המענה הנכון למצבים אלו ואני קובע חריג זה בלב לא שלם.

6/..

Director General
Ministry of Health
P.O.B 1176 Jerusalem 91010
mankal@moh.health.gov.il
Tel: 02-5081309 Fax: 02-5655966

המנהל הכללי
משרד הבריאות
ת.ד. 1176 ירושלים 91010
mankal@moh.health.gov.il
טל: 02-5081309 פקס: 02-5655966

Associate Director General

Ministry of Health

P.O.B 1176 Jerusalem 91010

mmancal@moh.health.gov.il

המשנה למנהל הכללי

משרד הבריאות

ת.ד. 1176 ירושלים 91010

mmancal@moh.health.gov.il



IMC-GCP קנביס רפואי – חוברת מידע ומדריך רפואי (טיוטה)

עמוד 122 מתוך 134	עדכון 1: ינואר 2017 עדכון 2: דצמבר 2017	מספר הנוהל: 154	תאריך: יולי 2016
-------------------	--	-----------------	------------------

www.health.gov.il

המנהל הכללי
Director General

משרד הבריאות
לחיים בריאים יותר

-6-

אם נבחן הדברים בפריזמה של מתודה רציונלית, רפואית ומדעית אין הצדקה וצורך במוצר נוסף, שלכאורה אינו תורם דבר נוסף למוצרים הנוכחים, מוצר שמהותו וצורתו זרים לרפואה (נידוע לי היטב שישנם מוצרים לילדים בצורת סוכריות, אך אילו כאמור החריגים). דווקא מתוך רצון להתייחס לקנביס באמות מידה רפואיות, ולא כאל רפואה עממית, איני רואה מקום להפצתו בצורה שמרחיקה ומבדלת אותו ממוצרים רפואיים אחרים ומשתמע ממנו ש"כללי המשחק" ביחס אליו שונים מהכללים הנוגעים לכל טיפול רפואי אחר. ברור לי שהדבר נכון גם לגבי העישון ואף לגבי צורת צריכה זו יש מקום לבחון הדברים והם גם נבחנים ויתכן שגם שם יהיה מקום לשינויים.

סיכום:

לאחר ששקלתי ושבתני ושקלתי הדברים, איני רואה מקום להמשיך אישור ייצור העוגיות, בכפוף לחריג שציינתי לעיל, ויש להודיע על כך לנוגעים בדבר על מנת שיערכו לכך בהתאם.

מוצרי "עוגיות קנביס" שיוותרו לייצור ולשווק לילדים בעלי רישיון לשימוש בקנביס רפואי, יהיו בריכוזים התואמים את ריכוזי התפרחות והשמן שאושרו על ידי ועדת ההיגוי, בלבד ובנוסף תוך עמידה בתנאים הבאים:

- המוצרים יארוזו באריזת בטיחות "Child Proof - Child Resistant Packaging".
- עמידה בהוראות כל דין, הנוגעות לייצור ולסימון מזון ובכלל זה אריזה הכוללת סימון ברור של כל רכיבי המוצר הקנביס וכל רכיב נוסף (כולל סימון אלרגניים).

בכבוד רב,
פרופ' רוני גמזו

הערת: ח"כ יעל גרמן, שרת הבריאות
ד"ר בעז לב, המשנה למנכ"ל משרד הבריאות
ד"ר איל שורצברג, מנהל אגף הרוקחות, משרד הבריאות
עו"ד שרונה עבר-הדני, הלשכה המשפטית, משרד הבריאות

Director General
Ministry of Health
P.O.B 1176 Jerusalem 91010
mankal@moh.health.gov.il
Tel: 02-5081309 Fax: 02-5655966

המנהל הכללי
משרד הבריאות
ת.ד. 1176 ירושלים 91010
mankal@moh.health.gov.il
טל: 02-5081309 פקס: 02-5655966



IMC-GCP קנביס רפואי – חוברת מידע ומדריך רפואי (טיוטה)

עמוד 123 מתוך 134	עדכון 1: ינואר 2017 עדכון 2: דצמבר 2017	מספר הנוהל: 154	תאריך: יולי 2016
-------------------	--	-----------------	------------------

18. מקורות והמלצות לקריאה נוספת

1. R. Mechoulam and Y. Shvo. The structure of cannabidiol. *Tetrahedron*, 19, 2073-2078 (1963).
2. Y. Gaoni and R. Mechoulam. Isolation, structure and partial synthesis of an active constituent of hashish. *J. Amer. Chem. Soc.*, 86, 1646-1647 (1964).
3. R. Mechoulam, P. Braun and Y. Gaoni. A stereospecific synthesis of (-) Δ^1 and (-) Δ^6 tetrahydrocannabinols. *J. Amer. Chem. Soc.*, 89, 4552-4554 (1967).
4. R. Mechoulam. Marijuana chemistry. *Review. Science*, 168, 1159- 1166 (1970).
5. Z. Ben-Zvi, R. Mechoulam and S. Burstein. Identification through synthesis of an active Δ^6 -tetrahydrocannabinol metabolite. *J. Am. Chem. Soc.*, 92, 3468-3469 (1970).
6. J.L.G. Nilsson, I.M. Nilsson, S. Agurell, Z. Ben-Zvi and R. Mechoulam. Synthesis of a potential urinary THC metabolite. *Acta Pharm. Suec.*, 9, 215-220 (1972).
7. R. Mechoulam, H. Varconi, Z. Ben-Zvi, H. Edery and Y. Grunfeld. Synthesis and biological activity of five tetrahydrocannabinol metabolites. *J. Am. Chem. Soc.*, 94, 7930-7931 (1972).
8. R. Mechoulam, P. Braun and Y. Gaoni. Syntheses of Δ^1 -THC and related cannabinoids. *J. Am. Chem. Soc.*, 94, 6159-6165 (1972).
9. R. Mechoulam, Z. Ben-Zvi, S. Agurell, I.M. Nilsson, J.L.G. Nilsson, H. Edery and Y. Grunfeld. Δ^6 -Tetrahydrocannabinol-7-oic acid, a urinary Δ^6 -THC metabolite: isolation and synthesis. *Experientia*, 29, 1193-1195 (1973).
10. Greenberg I et al. effects of marijuana use on body weight and energy intake in humans. *Psychopharmacology*. 49, 79-84 (1976).
11. R. Mechoulam, N.K. McCallum and S. Burstein. Recent advances in the chemistry and biochemistry of cannabis. *Chem. Reviews* 76, 75-112 (1976).
12. I. Tamir, R. Mechoulam and A.Y. Meyer. Cannabidiol and Phenytoin: A structural comparison. *J. Med. Chem.*, 23, 220-223 (1980).
13. J.M. Cunha, E.A. Carlini, A.E. Pereira, O.L. Ramos, G. Pimentel, R. Gagliardi, E.L. Sanvito, N. Lander and R. Mechoulam. Chronic administration of CBD to healthy volunteers and epileptic patients. *Pharmacologia*, 21, 175-185 (1980).

Associate Director General

Ministry of Health

P.O.B 1176 Jerusalem 91010

mmancal@moh.health.gov.il

המשנה למנהל הכללי

משרד הבריאות

ת.ד. 1176 ירושלים 91010

mmancal@moh.health.gov.il



IMC-GCP קנביס רפואי – חוברת מידע ומדריך רפואי (טיוטה)

עמוד 124 מתוך 134	עדכון 1: ינואר 2017 עדכון 2: דצמבר 2017	מספר הנוהל: 154	תאריך: יולי 2016
-------------------	--	-----------------	------------------

14. R. Mechoulam, N. Lander, T.H. Varkony, I. Kimmel, O. Becker, Z. Ben-Zvi, H. Edery and G. Porath. Stereochemical requirements for cannabinoid activity. *J. Med. Chem.*, 23, 1068-1072 (1980).
15. J.R. Leite, E.A. Carlini, N. Lander and R. Mechoulam. Anticonvulsant effect of (-) and (+) isomers of CBD and their dimethyl heptyl homologs. *Pharmacol.*, 124, 141-146 (1982).
16. P. Consroe, M.A.C. Benedito, J.R. Leite, E.A. Carlini and R. Mechoulam. Effect of CBD on behavior seizures caused by convulsant drugs or current in mice. *Eur. J. Pharmacol.*, 83, 293-298 (1982).
17. B. Law et al, "Forensic aspects of the metabolism and excretion of cannabinoids following oral ingestion of cannabis resin," *J. Pharm. Pharmacol.* 36: 289-94 (1984).
18. Jerom A Yesavage et al. Carry Over Effects of Marijuana Intoxication and Pilot Performance. *Am J Psychiatry.* 142, 1325-1329 (1985).
19. R. Mechoulam, J.J. Feigenbaum, N. Lander, M. Segal, T.U.C. Jarbe, A.J. Hiltunen and P. Consroe. Enantiomeric cannabinoids: stereospecificity of psychotropic activity. *Experientia* 44, 762-764 (1988).
20. Tzu-Chin WU, M.D. et al. Pulmonary Hazards of Smoking Marijuana as Compared with Tobacco. *N Engl J Med.* 318, 347-51 (1988).
21. Miller NS et al. A 12 step treatment approach for marijuana (cannabis) dependence. *J substance abuse treatment.* 6, 241-50 (1989).
22. P.J. Little, D.R. Compton, R. Mechoulam and B. Martin. Stereo- chemical effects of 11-OH-delta-8-THC-dimethylheptyl in mice and dogs. *Pharmacol. Biochem. Behavior* 32, 661-666 (1989).
23. T.U.C. Jarbe, A.J. Hiltunen and R. Mechoulam. Stereospecificity of the discriminative stimulus functions of the dimethylheptyl homologs of 11-OH-delta-8-tetrahydrocannabinol in rats and pigeons. *J. Pharmacol. Exper. Ther.* 250, 1000-1005 (1989).
24. Johnson BA. Psychopharmacological effects of cannabis. *British journal of hospital medicine.* 43 (2), 114-6,118-20,122 (1990).
25. M. Huestis , J. Henningfield and E. Cone, "Blood Cannabinoids. I. Absorption of THC and Formation of 11-OH-THC and THCCOOH During and After Smoking Marijuana", *Journal of Analytic Toxicology*, Vol. 16: 276-282 (1992).
26. W.A. Devane, L. Hanus, A. Breuer, R.G. Pertwee, L.A. Stevenson, G. Griffin, D. Gibson, A. Mandelbaum, A. Etinger and R. Mechoulam. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science* 258, 1946-1949 (1992).

Associate Director General

Ministry of Health

P.O.B 1176 Jerusalem 91010

mmancal@moh.health.gov.il

המשנה למנהל הכללי

משרד הבריאות

ת.ד. 1176 ירושלים 91010

mmancal@moh.health.gov.il



IMC-GCP קנביס רפואי – חוברת מידע ומדריך רפואי (טיוטה)

עמוד 125 מתוך 134	עדכון 1: ינואר 2017 עדכון 2: דצמבר 2017	מספר הנוהל: 154	תאריך: יולי 2016
-------------------	--	-----------------	------------------

27. E. Fride and R. Mechoulam. Pharmacological activity of the cannabinoid agonist anandamide, a brain constituent. *Eur. J. Pharmacol.* 231, 313-314 (1993).
28. Z. Vogel, J. Barg, R. Levy, D. Saya, E. Heldman and R. Mechoulam. Anandamide, a brain endogenous compound, interacts specifically with cannabinoid receptors and inhibits adenylate cyclase. *J. Neurochem.* 61, 352-355 (1993).
29. F. S. Guimaraes, J.C. de Aquiar, R. Mechoulam and A. Breuer. Anxiolytic effect of cannabidiol derivatives in the elevated plus-maze. *General Pharmacology* 25, 161-164 (1994).
30. I. Wirguin, R. Mechoulam, A. Breuer, E. Schezen, J. Weidenfeld and T. Brenner. Suppression of experimental autoimmune encephalomyelitis by cannabinoids. *Immunopharm.* 28, 209-214 (1994).
31. J. Weidenfeld, S. Feldman and R. Mechoulam. The effect of the brain constituent anandamide, a cannabinoid receptor agonist, on the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in the rat. *Neuroendocrinology* 59, 110-112 (1994).
32. P.B. Smith, D.R. Compton, S.P. Welch, R.K. Razdan, R. Mechoulam and B.R. Martin. The pharmacological activity of anandamide, a putative endogenous cannabinoid, in mice. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 270, 219-227 (1994).
33. A. Abrahamov, A. Abrahamov and R. Mechoulam. An efficient new cannabinoid antiemetic in pediatric oncology. *Life Sciences* 56, 2097-2102 (1995).
34. Brown RL, Rounds LA. Conjoint screening questionnaires for alcohol and other drug abuse: criterion validity in a primary care practice. *Wis Med J.* 94(3):135-40 (1995).
35. F. Taura, S. Morimoto, Y. Shoyama and R. Mechoulam. First direct evidence for the mechanism of Δ -1 tetrahydrocannabinolic acid biosynthesis. *J. Amer. Chem. Soc.* 117, 9766-9767 (1995).
36. Galiègue S, Mary S, Marchand J, Dussosoy D, Carrière D, Carayon P, Bouaboula M, Shire D, Le Fur G, Casellas P. Expression of central and peripheral cannabinoid receptors in human immune tissues and leukocyte subpopulations. *Eur J Biochem.* 232(1), 54-61 (1995).
37. R. Mechoulam, S. Ben-Shabat, L. Hanus, M. Ligumsky, N.E. Kaminski, A.R. Schatz, A. Gopher, S. Almog, B.R. Martin, D.R. Compton, R.G. Pertwee, G. Griffin, M. Bayewitch, J. Barg and Z. Vogel. Identification of an endogenous 2-monoglyceride, present in canine gut, that binds to cannabinoid receptors. *Biochem. Pharmacol.* 50, 83-90 (1995).
38. Harrison et al. Cannabis, Cognition, and Residual Confounding. *JAM A.* 275, 521 (1996).

Associate Director General

Ministry of Health

P.O.B 1176 Jerusalem 91010

mmancal@moh.health.gov.il

המשנה למנהל הכללי

משרד הבריאות

ת.ד. 1176 ירושלים 91010

mmancal@moh.health.gov.il



IMC-GCP קנביס רפואי – חוברת מידע ומדריך רפואי (טיוטה)

עמוד 126 מתוך 134	עדכון 1: ינואר 2017 עדכון 2: דצמבר 2017	מספר הנוהל: 154	תאריך: יולי 2016
-------------------	--	-----------------	------------------

39. R. Mechoulam, E.Fride, L.Hanus, T. Sheskin, T.Bisogno, V.Di Marzo, M. Bayewitch and Z. Vogel. Anandamide may mediate sleep induction. Nature, 389, 25-26 (1997).
40. Twitchell W, Brown S, Mackie K ; "Cannabinoids inhibit N- and P/Q-type calcium channels in cultured rat hippocampal neurons". J. Neurophysiol. 78 (1): 43–50. PMID 9242259. (1997).
41. R. Mechoulam, E. Fride and V. Di Marzo. Endocannabinoids. Eur. J. Pharmacol. 359, 1-18 (1998).
42. Wayne Hall, Nadia Solowij. Adverse effects of cannabis. Lancet. 352, 1611-16 (1998).
43. Zuo-Feng Zhang et al. Marijuana Use and Increased Risk of Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. Cancer Epidemiology Biomarkers & prevention. 8, 1071-8 (1999).
44. W.Y. Ong, K. Mackie. A light and electron microscopic study of the CB1 cannabinoid receptor in the primate spinal cord. Journal of Neurocytology. 28 (1), 39-45 (1999).
45. A.M. Malfait, R. Gallily, P.F. Sumariwalla, A.S. Malik, E. Andreakos, R. Mechoulam, M. Feldmann. The non-psychoactive cannabis-constituent cannabidiol is an oral anti-arthritic therapeutic in murine collagen-induced arthritis. Proc. Natl. Acad. Sci (USA) 97, 9561-9566 (2000).
46. McGee R. et al. Longitudinal study of cannabis use and mental health from adolescence to early adulthood. Addiction. 95, 491-503 (2000).
47. Ashton, C. Heather. Pharmacology and effects of cannabis: a brief review. The British Journal of Psychiatry, Volume 178, pp 101-106. (2001)
48. Disdier P. et al. Cannabis arteritis revisited-ten new case reports. Angiology. 52 (7), 505-6 (2001).
49. D. Panikashvili, C. Simeonidou, S. Ben-Shabat, L. Hanus, A. Breuer, R. Mechoulam and E. Shohami. An endogenous cannabinoid (2-AG) is neuroprotective after brain injury. Nature 413, 527-531 (2001).
50. E. Fride, Y. Ginzburg, A. Breuer, T. Bisogno, V. Di Marzo and R. Mechoulam. Critical role of the endogenous cannabinoid system in mouse pup suckling and growth. Eur. J. Pharmacol. 419, 207-214 (2001).
51. J.M. McPartland, E.B. Russo. Cannabis and Cannabis Extracts: Greater Than the Sum of Their Parts? J Cannabis Ther. (3/4), 103-132 (2001).
52. Pertwee RG. Cannabinoid receptors and pain. Prog Neurobiol. 63(5), 569-611 (2001).
53. Tramer MR. et al. Cannabinoids for control of chemotherapy induced nausea and vomiting quantitative systemic review, BMJ. 323, 16-21 (2001).

Associate Director General

Ministry of Health

P.O.B 1176 Jerusalem 91010

mmancal@moh.health.gov.il

המשנה למנהל הכללי

משרד הבריאות

ת.ד. 1176 ירושלים 91010

mmancal@moh.health.gov.il



IMC-GCP קנביס רפואי – חוברת מידע ומדריך רפואי (טיוטה)

עמוד 127 מתוך 134	עדכון 1: ינואר 2017 עדכון 2: דצמבר 2017	מספר הנוהל: 154	תאריך: יולי 2016
-------------------	--	-----------------	------------------

54. A.C. Howlett, F. Barth, T.I. Bonner, G.Cabral, P. Casellas, W.A. Devane, C.C. Felder, M. Herkenham, K. Mackie, B.R. Martin, R. Mechoulam and R.G. Pertwee. International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of cannabinoid receptors. Pharmacol. Rev. 54, 161-202, (2002).
55. Arseneault et al. Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: longitudinal prospective study. BMJ. 325, 1212 (2002).
56. Berry EM Mechoulam R: tetrahydrocannabinol and endocannabinoids in feeding and appetite. Pharmacol. 95-185-190 (2002).
57. J. Van Os. Et al. Cannabis Use and Psychosis: A Longitudinal Population-based Study. Am J Epidemiol. 156 (4), 319-327 (2002).
58. Abrams DI et al. short term effects of cannabinoids in patients with HIV-1 infection: a randomized placebo controlled clinical trial. Ann. Inter. Med. 139, 258-66 (2003).
59. Baker D et al. Therapeutic potential of cannabis. Lancet Neurol. 2, 291-8 (2003).
60. Grotenhermen F. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cannabinoids. Clin Pharmacokinetics. 42, 327-360 (2003).
61. Cota D, Marsicano G, Tschop M, Grubler Y, Flachskamm C, Schubert M, et al. The endogenous cannabinoid system affects energy balance via central orexigenic drive and peripheral lipogenesis. J Clin Invest. 112, 423-431 (2003).
62. Iversen L. cannabis and the brain. Brain, 126, (pt6) 1252-1270 (2003).
63. Freund TF, Katona I, Piomelli D ; "Role of endogenous cannabinoids in synaptic signaling". Physiol. Rev. 83 (3): 1017-66. doi:10.1152/physrev.00004.2003 (inactive 2015-01-09). PMID 12843414. (2003).
64. Grotenhermen. Clinical Pharmacokinetics 42(4):327-360, (2003)
65. Walter L, Franklin A, Witting A, Wade C, Xie Y, Kunos G, et al. Nonpsychotropic cannabinoid receptors regulate microglial cell migration. J Neurosci. 23, 1398-1405 (2003).
66. Di Marzo V, Bifulco M, De Petrocellis L. The endocannabinoid system and its therapeutic exploitation. Nat Rev Drug Discov. 3(9), 771-84 (2004).
67. Gregory T Carter, Patrick Weydt, Muraco Kyashna-Tocha, Donald I Abrams. Medicinal cannabis: Rational guidelines for dosing. IDrugs. 7(5), 464-470 (2004).

Associate Director General

Ministry of Health

P.O.B 1176 Jerusalem 91010

mmancal@moh.health.gov.il

המשנה למנהל הכללי

משרד הבריאות

ת.ד. 1176 ירושלים 91010

mmancal@moh.health.gov.il



IMC-GCP קנביס רפואי – חוברת מידע ומדריך רפואי (טיוטה)

עמוד 128 מתוך 134	עדכון 1: ינואר 2017 עדכון 2: דצמבר 2017	מספר הנוהל: 154	תאריך: יולי 2016
-------------------	--	-----------------	------------------

68. a b Guo J, Ikeda SR ; "Endocannabinoids modulate N-type calcium channels and G-protein-coupled inwardly rectifying potassium channels via CB1 cannabinoid receptors heterologously expressed in mammalian neurons". Mol. Pharmacol. 65 (3): 665–74. doi:10.1124/mol.65.3.665. PMID 14978245 (2004).
69. L.A. Parker, M. Kwiatkowska, P. Burton and R. Mechoulam. Effect of cannabinoids on lithium-induced vomiting in the Suncus murinus (house musk shrew). Psychopharmacol. 171, 156-161 (2004).
70. M. Kwiatkowska, L.A. Parker, P. Burton and R. Mechoulam. A comparative analysis of the potential cannabinoids and ondansetron to suppress cisplatin-induced emesis in the Suncus murinus (house musk shrew). Psychopharmacol. 174, 254-259 (2004).
71. N. Kogan, R. Rabinowitz, P. Levi, D. Gibson, P. Sandor, M. Schlesinger and R. Mechoulam. Synthesis and antitumor activity of quinonoid derivatives of cannabinoids. J. Med. Chem. 47, 3800-3806 (2004).
72. P.F. Sumariwalla, R. Gallily, S. Tchilibon, E. Fride, R. Mechoulam and M. Feldmann. A novel synthetic, nonpsychoactive cannabinoid acid (HU-320) with anti-inflammatory properties in murine collagen-induced arthritis. Arthritis & Rheumatism 50, 985-998 (2004).
73. Vincenzo Di Marzo¹, Maurizio Bifulco³ & Luciano De Petrocellis. The endocannabinoid system and its therapeutic exploitation. Nature Reviews Drug Discovery. 3, 771-784 (2004)
74. Andersson, M. et al. Cannabinoid Action Depends on Phosphorylation of Dopamine-and cAMP-Regulated Phosphoprotein of 32 kDa at the Protein Kinase A Site in Striatal Projection Neurons. Journal of Neuroscience. 25 (37), 8432-8 (2005).
75. Ashton CH et al. Cannabinoids in bipolar affective disorder: a review and discussion of their therapeutic potential. J Psychopharmacol., 19, 293-300 (2005).
76. D. Panikashvili, R. Mechoulam, S. M. Beni, A. Alexandrovitch and E. Shohami. CB1 cannabinoid receptors are involved in neuroprotection via NF-κB inhibition. J. Cerebral Blood Flow Metabolism 25, 477-484 (2005).
77. Hert CL. Increasing treatment options for cannabis dependence: a review of potential pharmacotherapies. Drug and Alcohol dependence. 80, 147-159 (2005).
78. Mackie K. Distribution of cannabinoid receptors in the central and peripheral nervous system. Handb Exp pharmacol. 168, 299-325 (2005).

Associate Director General

Ministry of Health

P.O.B 1176 Jerusalem 91010

mmancal@moh.health.gov.il

המשנה למנהל הכללי

משרד הבריאות

ת.ד. 1176 ירושלים 91010

mmancal@moh.health.gov.il



IMC-GCP קנביס רפואי – חוברת מידע ומדריך רפואי (טייטה)

עמוד 129 מתוך 134	עדכון 1: ינואר 2017 עדכון 2: דצמבר 2017	מספר הנוהל: 154	תאריך: יולי 2016
-------------------	--	-----------------	------------------

79. Mechoulam, Editor, Birkhauser Verlag, Basel. Author – with L.Hanus. "Cannabinoids as Therapeutics" of Cannabinoid chemistry, an overview. 1, 23-46 (2005).
80. Osei-Hyiaman D, DePetrillo M, Pacher P, Liu J, Radaeva S, Batkai S, et al. Endocannabinoid activation at hepatic CB1 receptors stimulates fatty acid synthesis and contributes to diet-induced obesity. J Clin Invest.115, 1298–1305 (2005).
81. Shufman E, et al. depersonalization after withdrawal from cannabis usage. Harefua. 144, 249-251 (2005).
82. Van Sickle MD, Duncan M, Kingsley PJ, Mouihate A, Urbani P, Mackie K, et al. Identification and functional characterization of brainstem cannabinoid CB2 receptors. Science. 310, 329–332 (2005).
83. D.Panikashvili, N.A.Shein, R.Mechoulam, V.Trembovler, R.Kohen, A.Alexandrovitch, E.Shohami. The endocannabinoid 2-AG protects the blood brain barrier after closed head injury and inhibits mRNA expression of proinflammatory cytokines. Neurobiol. Disease, 22, 257-264 (2006).
84. E.Murillo-Rodriguez, D.Millan-Aldaco, M. Palomero-Rivero, O. Prospero-Garcia, R. Mechoulam, R.Drucker-Colin. Cannabidiol, a constituent of Cannabis sativa, modulates sleep in rats. FEBS Letters, 580, 4337-4345 (2006).
85. Binzen U, Greffrath W, Hennessy S, Bausen M, Saaler-Reinhardt S, Treede RD ; "Co-expression of the voltage-gated potassium channel Kv1.4 with transient receptor potential channels (TRPV1 and TRPV2) and the cannabinoid receptor CB1 in rat dorsal root ganglion neurons". Neuroscience 142 (2): 527–39. doi:10.1016/j.neuroscience.2006.06.020. PMID 16889902. (2006).
86. Linszen D, van Amelsvoort T. Cannabis and psychosis: an update on course and biological plausible mechanisms. Curr Opin Psychiatry; 20(2):116-20. Review. (2007).
87. G.Milman, Y.Maor, S.Abu-Lafi, M.Horowitz, R.Gallily, S.Batkai, F-M. Mo, L. Offertaler, P. Pacher, G. Kunos, R. Mechoulam. N-Arachidonoyl L-serine, a novel endocannabinoid-like brain constituent with vasodilatory properties. PNAS, 103, 2428-2433 (2006).
88. J.Tam, O.Ofek, E.Fride, C.Ledent, Y. Gabet, R. Muller, A.Zimmer, K.Mackie, R. Mechoulam, E. Shohami, I. Bab. Involvement of neuronal cannabinoid receptor, CB1, in regulation of bone mass and bone remodeling. Mol. Pharmacol. 70, 4337-4345 (2006).
89. L. Weiss, M. Zeira, S.Reich, M.Har-Noy, R. Mechoulam, S.Slavin, R.Gallily. Cannabidiol lowers incidence of diabetes in non-obese diabetic mice. Autoimmun. 39, 143-151 (2006).

Associate Director General

Ministry of Health

P.O.B 1176 Jerusalem 91010

mmancal@moh.health.gov.il

המשנה למנהל הכללי

משרד הבריאות

ת.ד. 1176 ירושלים 91010

mmancal@moh.health.gov.il



IMC-GCP קנביס רפואי – חוברת מידע ומדריך רפואי (טייטה)

עמוד 130 מתוך 134	עדכון 1: ינואר 2017 עדכון 2: דצמבר 2017	מספר הנוהל: 154	תאריך: יולי 2016
-------------------	--	-----------------	------------------

90. Messinis et al. Neuropsychological deficits in long-term frequent cannabis users. *Neurology*. 66, 737-739 (2006).
91. N.M. Kogan, C. Blasquez, L.Alvarez, R.Gallily, M. Schlesinger, M.Guzman, R. Mechoulam. A cannabinoid quinone inhibits angiogenesis by targeting vascular endothelial cells. *Mol. Pharmacol.* 70, 51-59 (2006).
92. Pacher P. et al. The endocannabinoid system as an emerging target of pharmaco-therapy. *Pharmacological reviews*. 58, 389-462 (2006).
93. Cannabinoids Inhibit Nucleoside Transporter to Mediate Immunosuppression; Vol. 2006, Issue 336, pp. tw169. *Science's STKE* 23 May (2006).
94. Ryberg E, Larsson N, Sjögren S, Hjorth S, Hermansson NO, Leonova J, Elebring T, Nilsson K, Drmota T, Greasley PJ. The orphan receptor GPR55 is a novel cannabinoid receptor. *Br J Pharmacol.* 152(7), 1092-101 (2007).
95. M.Garcia-Arencibia, S.Gonzalez, E. de Lago, J.A.Ramos, R.Mechoulam, J.Fernandez-Ruiz, Evaluation of the neuroprotective effect of cannabinoids in a rat model of Parkinson's disease: importance of antioxidant and cannabinoid receptor-independent properties. *Brain Research* 1134, 162-170 (2007).
96. Moor TH. Et al. Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systemic review. *Lancet*. 370, 319-28 (2007).
97. Marilyn A. Huestis PhD, Michael L. Smith PhD, DABFT, Human Cannabinoid Pharmacokinetics and Interpretation of Cannabinoid Concentrations in Biological Fluids and Tissues. *Marijuana and the Cannabinoids. Forensic Science And Medicine*, pp 205-235 (2007).
98. Huestis MA. Human cannabinoid pharmacokinetics. *Chem Biodivers*. 2007 Aug;4(8):1770-804 (2007).
99. N.M. Kogan, M.Schlesinger, E, Priel, R.Rabinowitz, E. Berenshtein, M.Chevion, R.Mechoulam. HU-331, a novel cannabinoid-based anticancer topoisomerase inhibitor. *Molecular Cancer Therapeutics* 6, 173-183 (2007).
100. R. Durst, H. Danenberg, R. Gallily, R. Mechoulam, K. Meir, E. Grad, E., R. Beeri, T. Pugatsch, E.Tarsish, C. Lotan. Cannabidiol, a non-psychoactive Cannabis constituent, protects against myocardial ischemic reperfusion injury. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 293, H3602-H3607 (2007).

IMC-GCP קנביס רפואי – חוברת מידע ומדריך רפואי (טיוטה)

עמוד 131 מתוך 134	עדכון 1: ינואר 2017 עדכון 2: דצמבר 2017	מספר הנוהל: 154	תאריך: יולי 2016
-------------------	--	-----------------	------------------

101. T.Aguado, A. Carracedo, B. Julien, G. Velasco, G. Milman, R. Mechoulam, L. Alvarez, M. Guzman, I. Galve-Roperh. Cannabinoids induce glioma stem-like cell differentiation and inhibit gliomagenesis. J. Biol. Chem. 282, 6854-6862 (2007).
102. A. Strougo et al. Modelling of the concentration—effect relationship of THC on central nervous system parameters and heart rate — insight into its mechanisms of action and a tool for clinical research and development of cannabinoids. J Psychopharmacol. vol. 22 no. 7 717-726 (2008).
103. Battista N et al. interplay between endocannabinoids steroids and cytokines in the control of human reproduction. J neuroendocrinal.20, supp 1 (2008).
104. Cohen et al. Cerebellar grey-matter deficits, cannabis use and first-episode schizophrenia in adolescents and young adults. Australian New Zealand J Psychiatry. 42, 357-368 (2008).
105. D. McHugh, C. Tanner, R. Mechoulam, R. G. Pertwee, R. A. Ross. Inhibition of human neutrophil chemotaxis by endogenous cannabinoids and phytocannabinoids: evidence for a site distinct from CB1 and CB2. Mol. Pharmacol. 73, 441-450 (2008).
106. L.Weiss, M.Zeira, S.Reich, S. Slavin, I. Raz, R.Mechoulam, R. Gallily. Cannabidiol arrests onset of autoimmune diabetes in NOD mice. Neuropharmacol. 54, 244-249 (2008).
107. Murat Yiicel et al. Regional Brain Abnormalities Associated with Long-term heavy Cannabis Use. Arch Gen Psychiatry.65, 694-701 (2008).
108. Wang Tongtong et al. Adverse effects of medical cannabinoids: a systematic review. CMAJ (Canadian Medical Association). Vol. 178 no. 13 (2008).
109. R G Pertwee; The diverse CB1 and CB2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids: Δ 9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and Δ 9-tetrahydrocannabivarin. Br J Pharmacol.; 153(2): 199–215. (2008)
110. Cooper ZD et al. Action of delta -9- tetra-hydro-Cannabinol in cannabis: relation to use, abuse, dependence. Int Rev Psychiatry. 21, 104-112 (2009).
111. D'Souza DC et al. Cannabis and psychosis/schizophrenia: human studies. Eur Arc Psych Clin Neurosci. 8, 117-123 (2009).
112. Karschner EL et al. Implications of plasma Delta9-tetrahydrocannabinol, 11-hydroxy-THC, and 11-nor-9-carboxy-THC concentrations in chronic cannabis smokers. J Anal Toxicol. 2009 Oct;33(8):469-77 (2009).



IMC-GCP קנביס רפואי – חוברת מידע ומדריך רפואי (טיוטה)

עמוד 132 מתוך 134	עדכון 1: ינואר 2017 עדכון 2: דצמבר 2017	מספר הנוהל: 154	תאריך: יולי 2016
-------------------	--	-----------------	------------------

113. Sewell RA, et al. The effect of cannabis compared with alcohol on driving. Am J Addict. 18, 185-193 (2009).
114. Storr et al. Activation of cannabinoid 2 receptor (CB2) protects against experimental colitis. Inflamm/bowel dis. 15, 1678-85 (2009).
115. Zimmermann U. S. Et al. Withdrawal phenomena and dependence syndrome after the consumption of 'Spice Gold'. Dtsh Artzebl Int 2009; 106: 464-67 (2009)
116. L. Zuurman, A. E. Ippel, E. Moin, J. M. A. van Gerven. Biomarkers for the effects of cannabis and THC in healthy Volunteers. Br J Clin Pharmacol. 67(1), 5–21. (2009)
117. Yamreudeewong W, Wong HK. Probable interaction between warfarin and marijuana smoking. Ann Pharmacother. 43, 1347-1353 (2009)
118. Dehert M et al. Effects of cannabis use associated with age of onset of high risk symptoms for psychosis. Canad J of psychiatry. 55, 165-171 (2010).
119. Every-Palmer S. Warning: Legal synthetic cannabinoid-receptor agonists such as JWH-018 may precipitate psychosis in vulnerable individuals. Addiction, 105/10, 1859-1860 (2010).
120. Müller H. et al. The synthetic cannabinoid Spice as a trigger for an acute exacerbation of cannabis induced recurrent psychotic episodes. Schizophr Res 2010; 118: 309-10 (2010).
121. Sadiye Amcaoglu Rieder, Ashok Chauhan, Ugra Singh, Mitzi Nagarkatti, and Prakash Nagarkatti*; Cannabinoid-induced apoptosis in immune cells as a pathway to immunosuppression. Immunobiology. Aug; 215(8): 598–605. (2010).
122. Schwoppe DM, Karschner EL, Gorelick DA, Huestis MA. Identification of recent cannabis use: whole-blood and plasma free and glucuronidated cannabinoid pharmacokinetics following controlled smoked cannabis administration. Clin Chem. 2011 Oct;57(10):1406-14 (2011).
123. Naftali T. Treatment of Crohn's disease with cannabis an observational study. IMAJ. 13, 455-8 (2011).
124. Laura M. Borgelt, Kari L. Franson, Abraham M. Nussbaum, George S. Wang. The Pharmacologic and Clinical Effects of Medical Cannabis. Pharmacotherapy, 33(2):195–209 (2013).
125. T. Docimo, R. Consonni, I. Coraggio, and M. Mattana. Early Phenylpropanoid Biosynthetic Steps in Cannabis sativa: Link between Genes and Metabolites. Int J Mol Sci. 14(7): 13626–13644. (2013).

Associate Director General

Ministry of Health

P.O.B 1176 Jerusalem 91010

mmancal@moh.health.gov.il

המשנה למנהל הכללי

משרד הבריאות

ת.ד. 1176 ירושלים 91010

mmancal@moh.health.gov.il



IMC-GCP קנביס רפואי – חוברת מידע ומדריך רפואי (טיוטה)

עמוד 133 מתוך 134	עדכון 1: ינואר 2017 עדכון 2: דצמבר 2017	מספר הנוהל: 154	תאריך: יולי 2016
-------------------	--	-----------------	------------------

126. Arias F, Szerman N, Vega P, Mesias B, Basurte I, Morant C, Ochoa E, Poyo F, Babin F. Abuse or dependence on cannabis and other psychiatric disorders. Madrid study on dual pathology prevalence. *Actas Esp Psiquiatr*; 41(2):122-9. Epub (2013).
127. Borgelt LM, Franson KL, Nussbaum AM, Wang GS. The Pharmacologic and Clinical Effects of Medical Cannabis. *Pharmacotherapy*. 33(2), 195–209 (2013).
128. S. Vathi, S. Schimmenti. Endocannabinoid system: key regulatory enzymes and physiopathological implications. *Int. flipper e nuvola*, <http://flipper.diff.org/app/pathways/info/6112> (2014)
129. C. Itin, N.M. Azulay, Y. Ratz, S.Y. Superstein, I Shuemacher. Main side effects and interactions for the use of Medical Cannabis. The pharmaceutical society of Israel. January (2014)
130. Horn JR, Hansten P.D. Drug interactions with marijuana. *Pharmacy Times*. December 9, 2014
131. C. Conrad. Cannabis Yields and Dosage. PO Box 21106, El Sobrante CA 94820 www.chrisconrad.com 510-275-931. Eighth updated edition (2015)
132. McPartland JM, Duncan M, Di Marzo V, Pertwee RG. Are cannabidiol and $\Delta(9)$ - tetrahydrocannabivarin negative modulators of the endocannabinoid system? A systematic review. *Br J Pharmacol*. 172(3), 737-53. doi: 10.1111/bph.12944. (2015).
133. Fundación CANNA website. The Endocannabinoid System. <http://www.fundacioncanna.es/en/endocannabinoid-system>. Figures and citations were taken on June 18, (2015).
134. Yafa Tsubary, Israel Anti-Drug Authority. Synthetic Cannabis. <http://www.antidrugs.gov.il/pages/1624.aspx>
135. Nora D. Volkow, MD; JamesM. Swanson, PhD; A. Eden Evins, MD; Lynn E. DeLisi, MD; Madeline H. Meier, PhD; Raul Gonzalez, PhD; Michael A. P. Bloomfield, MRCPsych; H. Valerie Curran, PhD; Ruben Baler, PhD; Effects of Cannabis Use on Human Behavior, Including Cognition, Motivation, and Psychosis: A Review. *JAMA Psychiatry*. doi:10.1001/jamapsychiatry.2015.3278 Published online February 3, (2016).
136. Carlos Blanco; Deborah S. Hasin; Melanie M. Wall; Ludwing Flórez-Salamanca; Nicolas Hoertel; Shuai Wang; Bradley T. Kerridge; Mark Olfson; Cannabis Use and Risk of Psychiatric Disorders: Prospective Evidence From a US National Longitudinal Study. doi:10.1001/jamapsychiatry.2015.3229 *JAMA Psychiatry*. Published online February 17, (2016).

Associate Director General

Ministry of Health

P.O.B 1176 Jerusalem 91010

mmancal@moh.health.gov.il

המשנה למנהל הכללי

משרד הבריאות

ת.ד. 1176 ירושלים 91010

mmancal@moh.health.gov.il

IMC-GCP קנביס רפואי – חוברת מידע ומדריך רפואי (טיוטה)

עמוד 134 מתוך 134	עדכון 1: ינואר 2017 עדכון 2: דצמבר 2017	מספר הנוהל: 154	תאריך: יולי 2016
-------------------	--	-----------------	------------------

137. An American postgraduate medical study group, TheAnswerPage, has kindly allowed us to use their summaries on medical cannabis in specific diseases. These summaries include a general background and specific use and doses.

Israeli physicians interested in any of these summaries can receive copies by applying to TheAnswerPage through the Cannabis Unit at the Ministry of Health.

138. Melton ST. Stirring the pot: potential drug interactions with marijuana. Medscape. Jun 08, 2017

139. Gaston T E, Bebin E M, Cutter G R, Liu Y, Szaflarski J P. and the UAB CBD Program. Interactions between cannabidiol and commonly used antiepileptic drugs. Epilepsia. 58: 1586–1592. (2017)

