

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 3 – מאי 2019

תאריך: יולי 2016	מספר הנוהל: 154	עדכון 3: מאי 2019	עמוד 2 מתוך 153
------------------	-----------------	-------------------	-----------------



תאריך: יולי 2016	מספר הנוהל: 154	עדכון 3: מאי 2019	עמוד 3 מתוך 153
------------------	-----------------	-------------------	-----------------

כ"ד סיון, תשע"ט

27 יוני, 2019

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

1. כללי

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, לייצור, להפצה ולאבטחת תנאים מיטביים נאותים. הואילו להעביר תוכן חוברת זו לידיעת הנוגעים בדבר במוסדכם.

בכבוד רב,

פרופ' איתמר גרוטו

המשנה למנהל הכללי

קנביס רפואי חוברת מידע ומדריך רפואי

כתיבה ועריכה: מגר' יובל לנדשפט¹, בעז אלבו¹ (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, פרופ' שלמה אלמוג

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

IMCA@MOH.HEALTH.GOV.IL

פקס: 02-6706820

טל: 08-6268000

עדכון טיוטה 3 – מאי 2019

המשתמש מצהיר ומאשר, כי ידוע לו שזכויות היוצרים, זכויות הבעלות ו/או השימוש בחוברת ובתכניו לרבות 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, האירורים, 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.

תאריך: יולי 2016	מספר הנוהל: 154	עדכון 3: מאי 2019	עמוד 5 מתוך 153
------------------	-----------------	-------------------	-----------------

תוכן העניינים

1	פתח דבר מאת המחברים	עמ' 6
2	קנביס רפואי – הדרך ל"מדיקליזציה"	עמ' 16
3	צמח הקנביס	עמ' 22
4	המערכת האנדוקנבינואידית	עמ' 25
5	קנבינואידים	עמ' 28
6	מנגנון הפעולה של הפיטו-קנבינואידים ברמת התא	עמ' 34
7	פרמקוקינטיקה – דרכי מתן של קנביס רפואי וספיגה, פיזור, מטבוליזם ופינוי מהגוף של THC	עמ' 38
8	תופעות לוואי ואינטראקציות עיקריות	עמ' 49
9	התוויות רפואיות מאושרות לטיפול בקנביס רפואי	עמ' 53
10	מוצרי קנביס רפואי	עמ' 56
11	התאמת סוג הטיפול המתאים למטופל	עמ' 65
12	התאמת כמות הקנביס החודשית למטופל	עמ' 72
13	מדד הפוטנטיה המשוערכת (EP) לטיפול באמצעות מוצרי קנביס	עמ' 89
14	המלצה להתאמת המינון וזמני הצריכה במהלך יממה באמצעות מודל טיטרציה	עמ' 92
15	קווים מנחים והמלצות לשימוש אפקטיבי בקנביס רפואי	עמ' 96
16	שימוש מזיק (Abuse) ופיתוח תלות/התמכרות (Dependence) לקנביס	עמ' 100
17	אזהרות והנחיות כלליות בטיפול בקנביס רפואי	עמ' 108
18	נספחים	עמ' 112
19	מקורות והמלצות לקריאה נוספת	עמ' 142

תאריך: יולי 2016	מספר הנוהל: 154	עדכון 3: מאי 2019	עמוד 6 מתוך 153
------------------	-----------------	-------------------	-----------------

1- פתח דבר מאת המחברים:

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.

אנו מתכבדים 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 ותסייע לרופאים להעניק את הטיפול המיטבי לציבור מטופליהם.

אנו מבקשים להודות לשר הבריאות הרב חז"ל 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 לשותפים לכתובת החוברת - מגר' יובל לנדשפט ובעז אלבו (M.Sc.) וכמובן לפרופ' רפאל משולם - מבכירי המומחים בעולם בתחום הקנביס, המדען אשר אפיין לראשונה את המנגנון האנדוקנבינואיד, ותרומתו המדעית הפעילה לכתובת 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.

בברכת בריאות שלמה והמשך עשייה פורייה,

פרופ' ארנון אפק, פרופ' איתמר גרוטו

תאריך: יולי 2016	מספר הנוהל: 154	עדכון 3: מאי 2019	עמוד 7 מתוך 153
------------------	-----------------	-------------------	-----------------

רופאים נכדים,

לחלק נכבד מהיתרונות הרפואיים הרבים של צמח הקנביס, קיימים עדויות ואזכורים רבים בספרי ההיסטוריה. עוד לפני יותר מ-3,000 שנה האשורים השתמשו בקנביס גם לצרכים רפואיים, ככל הנראה לטיפול במחלות נוירולוגיות וכנראה גם על מנת לגרום לתחושת ה- "שיכרון" הנובעת מהשימוש בו - הם קראו לזה 'גנזיגונו' ובתרגום 'חומר שלוקח את השכל'.

הסינים עשו שימוש נרחב בקנביס ברפואה לאורך כל ההיסטוריה של עמם. המיגרנות המייסרות של המלכה ויקטוריה, טופלו בעזרת קנביס שהובא עבורה במיוחד מהודו והרומאים השתמשו בקנביס לטיפול בדלקות.

בתחילת הדרך, כחוקר בתחום הכימיה, פעלתי על מנת לזהות ולאפיין את החומרים הפעילים שבצמח הקנביס. בשנות ה-60 בשיתוף עם הפרופ' יחיאל גאוני, זיהינו ואפיינו את החומר הפעיל השכיח ביותר בצמח הקנביס ה- Δ-9-tetrahydrocannabinol (THC), ולאחריו אפיין במעבדתי גם החומר הפעיל השני בשכיחותו בצמח ה- Cannabidiol (CBD).

בסוף שנות ה-80 התגלה הקולטן במוח שאליו נקשר ה-THC ובמהלך השנים אפיינו במוח קולטנים נוספים וליגנדים אנדוגניים חדשים, אשר מפעילים את אותם קולטנים. אותם קולטנים וליגנדים הינם חלק ממערכת פיזיולוגית אנדוגנית ענפה בגוף האדם שטרם הייתה ידועה עד לאותה עת, אשר ככל הנראה קשורה לרוב המחלות ותהליכי המחלה והריפוי. מאז ועד היום, במשך יותר מ-65 שנים, מעבדתי ניצבת בחזית חקר הקנבינואידים להעשרת והכשרת מסלולי שימוש רפואי בקנביס.

כיום לאחר עשרות שנים בתחומי המחקר, במסגרת וועדת ההיגוי הבין משרדית לנושא הקנביס לשימוש רפואי ולמחקר וכיו"ר ועדת המחקר והפיתוח של היק"ר (יחידת הקנביס הרפואי) והנני מרגיש זכות לראות ולחוות כיצד עולם המחקר של צמח הקנביס וסגולותיו הרפואיות הולך ומתרחב ולקחת חלק פעיל בתהליך הכשרת מסלולי הטיפול לרופאים וקידום רפורמת המדיקליזציה של קנביס המובלת על ידי משרד הבריאות - היק"ר ובביסוס הפרקטיקה הקלינית לטיפול ראוי במוצרי קנביס המיוצרים ברמת איכות רפואית גבוהה ביותר כמתואר במדריך זה.

מחקרים רפואיים בקנביס מהשנים האחרונות חושפים את הפוטנציאל של קנביס ליעילותו כטיפול למגוון סימפטומים ולהקלה במחלות כגון: קרוהן, כוליטיס, אפילפסיה, טרשת נפוצה, הקלה בכאב ועוד, וכל זאת בפחות תופעות לוואי. יחד עם זאת, אנו מכירים כי חסרים עוד מחקרים ועוד נתונים קליניים על מנת לבסס יסודות מדעיים ורפואיים מוצקים של

תאריך: יולי 2016	מספר הנוהל: 154	עדכון 3: מאי 2019	עמוד 8 מתוך 153
------------------	-----------------	-------------------	-----------------

פוטנציאל יעילות הטיפול בקנביס כמו גם ביסוס הידע לגבי תופעות הלוואי, אינטרקציות בין תרופתיות ועוד - כנדרש בעולם הפרקטיקה הרפואית.

ישראל כיום מובילה את עולם המחקר בקנביס בכל רמות המחקר: החקלאי, הטכנולוגי והרפואי. בישראל מבוצעים כיום יותר ניסויים קליניים מאשר בכל ארצות הברית.

ישראל מובילה כיום גם בשימוש הרפואי בקנביס, כידוע חולים רבים מפיקים תועלת רפואית מהשימוש בקנביס, זאת בשל העובדה שמשרד הבריאות מאפשר את השימוש בו למטרות רפואיות בהתוויות רבות שנקבעו בדיונים מקצועיים רבים ועל בסיס הידע הקיים ועל סמך החלטות רגולטוריות אמיצות, המאפשרות לרופאים להעניק טיפול באמצעות קנביס למטופליהם גם שטרם בוסס מלוא המידע המחקרי (EBM).

חשוב לזכור כי השימוש בקנביס אינו חף מנזקים וחייבים לקחת בחשבון במהלך הטיפול הרפואי בקנביס כי לחלק מהמטופלים קיימים סיכונים כגון: פיתוח התמכרות, התפרצות פסיכוזה ועוד.. כמו כן לא ברורים דיים השלכותיו של הטיפול בקנביס במצבים רפואיים מורכבים כגון הריון. גם מתן הטיפול בילדים ומתבגרים הנמצאים עדיין בתהליכי התפתחות של מערכת העצבים והשפעת הקנביס על התפתחות מערכת זו בגילאים צעירים עדיין לא ברורה.

השימוש הרפואי בקנביס חייב להיות מופרד לחלוטין מהשימוש החברתי ויש לבסס את הפן הרפואי על עקרונות רפואיים מדעיים מדויקים ובדומה ככל הניתן למקובל בעולם התרופות. תחום הקנביס לשימוש רפואי ולמחקר צפוי לגדול ולהתרחב בשנים הקרובות וחשיבות ההסדרה הרגולטורית המתקיימת בישראל הינה חיונית ביותר על מנת לאפשר טיפול ראוי בקנביס ובמקביל יש להמשיך ולקיים מחקר ולתמוך בו.

לכן הרופאים המטפלים חייבים לדעת ולהכיר את הקנביס ודרכי השימוש והטיפול, ועל כן ניהול הטיפול בקנביס על ידי רופאים וטיפול על פי פרקטיקה רפואית מוסדרת והמוסבר בחוברת זו הינו בעל חשיבות גבוהה ביותר.

אני גאה להיות חלק מהכתיבה והעריכה וכן מההיעוץ המדעי שהוביל ליצירת מתודה קלינית זו, הראשונה מסוגה בעולם, ומודה לעמיתי על המאמץ הרב שהשקיעו על מנת להביא את הפרקטיקה ליישום ולאפשר לחולים רבים לקבל מענה מיטיב בזכות היתרונות שבקנביס.

בברכת בריאות שלמה, ויישר כוח

פרופ' רפאל משולם

תאריך: יולי 2016	מספר הנוהל: 154	עדכון 3: מאי 2019	עמוד 9 מתוך 153
------------------	-----------------	-------------------	-----------------

רופאים נכבדים,

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 ושלומם. 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 מבטיח 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 לגאוליות 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.

תאריך: יולי 2016	מספר הנוהל: 154	עדכון 3: מאי 2019	עמוד 10 מתוך 153
------------------	-----------------	-------------------	------------------

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".

תאריך: יולי 2016	מספר הנוהל: 154	עדכון 3: מאי 2019	עמוד 11 מתוך 153
------------------	-----------------	-------------------	------------------

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, ולמטפל - לקבל הדרכה מקצועית על מנת להשתמש במוצרים השונים בצורה נכונה ומיטבית.

ב. תחום הייצור ושרשרת האספקה

1. מוצרי קנביס 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".

תאריך: יולי 2016	מספר הנוהל: 154	עדכון 3: מאי 2019	עמוד 12 מתוך 153
------------------	-----------------	-------------------	------------------

"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 מכוון מטרה יישומית ולקידום המחקרי העדכני של צמח הקנביס (מרכיבי הפעילים, השפעותיו הפיזיולוגיות, הפרמקולוגיות והביוכימיות), יתרונות השימוש בו לצד הסיכון הכרוך בכך.

תאריך: יולי 2016	מספר הנוהל: 154	עדכון 3: מאי 2019	עמוד 13 מתוך 153
------------------	-----------------	-------------------	------------------

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 אגרונומי, 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

תאריך: יולי 2016	מספר הנוהל: 154	עדכון 3: מאי 2019	עמוד 14 מתוך 153
------------------	-----------------	-------------------	------------------

רופאים נכבדים,

היסטוריית השימוש בצמח הקנביס התחילה ככל הנראה עוד מראשית הציוויליזציה האנושית. מקורו של צמח הקנביס הוא במרכז אסיה ובתת היבשת ההודית, ובמהלך ההיסטוריה נראה על פי עדויות כי שימש למגוון רחב של מטרות כגון כמקור של טקסטיל, חבל, סיבים, שמן, שכרות, טקסים דתיים וגם למטרות רפואיות שונות.

עדויות לשימוש הרפואי בקנביס בהודו, סין, מצריים ואשור העתיקות, קיימים כבר מימי קדם, אך גם בתקופות היסטוריות הרבה יותר קרובות לימינו: במהלך המאה ה-19, קנאביס היה חלק מהפרמקופיאה בארה"ב עבור מגוון רחב מאוד של אינדיקציות.

ב-1937 הוצא הקנביס מחוץ לחוק על ידי הרשויות הפדרליות האמריקאיות, פעולה אשר הובילה את שאר העולם לקבל את העמדה האמריקאית ועד שנת 1960, הקנביס נאסר ברוב המדינות המערביות. בשנת 1961, אושררה האמנה היחידה על תרופות נרקוטיות, המפרטת את הדרישות לפיקוח והסדרה בכל הנוגע לשימוש של "חומרים מבוקרים", ובכללם גם קנביס.

בין השנים 1963-1964, מדען צעיר בשם רפאל משולם מציג לראשונה את החומרים הפעילים העיקריים במפעל הקנביס THC ו-CBD. פריצת דרך מדעית אשר תוביל שנים לאחר מכן לאפיון של מערכת אנדוגנית חדשה, אשר מעורבת בבקרה והומיאוסטזיס של כמעט כל מסלול פיזיולוגי ופתולוגי בבני אדם.

בשנת 1973, פורסמה פקודת הסמים המסוכנים בישראל, המגדירה את צמח הקנביס כ- "סם מסוכן", אשר השימוש בו אסור, אלא אם כן הוא מורשה כדין. שנה לאחר מן ישראל מצטרפת ליתר מדינות העולם ומאשררת את "האמנה היחידה לסמים נרקוטיים".

לאחר התחלת מתן אישורים לשימוש בקנביס למטרות רפואיות בישראל ועם עליית היקף המשתמשים ברישיון, החלה מדינת ישראל בגיבוש רגולציה להסדרת התחום, אשר היווה ועדיין מהווה אתגר גדול בפני עצמו הבא במטרה לייצר את קו הפעילות המהיר בין שתי קצוות ההגדרה של הקנביס: צמח המוגדר כ- "סם מסוכן" ואשר מכיל מרכיבים פעילים רבים מחד וחומר בעל פונקציות רפואיות מנגד.

ביוני 2016 מוצג לראשונה מתווה ההסדרה למדיקליזציה של קנביס עם פרסומה של החלטת הממשלה המקיפה בנושא "קנאביס לשימוש רפואי ולמחקר" ומאז היק"ר פעל במרץ ליישום המתווה ובמסגרת זו גם נוצרה המתודה הקלינית לטיפול במוצרי קנביס רפואי, כמוצג במדריך זה.

יישום החלטת הממשלה מציבה אתגרים רבים על מנת להסדיר את המדיקליזציה של הקנביס, ובהתאם פועל היק"ר במקביל במספר צירים לקידום המודל. כבר בשלב זה ישנם אבני דרך ויעדים רבים שכבר הושגו, אך עבודה רבה עוד לפנינו על מנת להגשים את חזון המדיקליזציה המאפשר זמינות של מוצרי איכות מבוססי קנביס ברמת medical grade תחת טיפול רפואי נאות מבוסס עובדות מחקריות.



תאריך: יולי 2016	מספר הנוהל: 154	עדכון 3: מאי 2019	עמוד 15 מתוך 153
------------------	-----------------	-------------------	------------------

מטרתו העיקרית של מדריך זה היא להתוות קו אחיד וברור למתודולוגיה רפואית המבוססת על הנתונים המחקריים שהצטברו, לטיפול במוצרי קנביס רפואי המיוצרים תחת תנאי האיכות של היק"ר. במקביל אנו פועלים להכשרה מקצועית והסמכה של רופאים, אשר יוכלו להעניק טיפול הרפואי באמצעות קנביס למטופליהם בהתבסס על מתודולוגיה זו ולקידום המחקר והפיתוח של קנביס בכל רמות המחקר החל ממחקר ברמת הצמח ועד למחקרים קליניים בקנביס. יישום מתווה ההסדרה למדיקליזציה ובמרכזו מתודה קלינית זו מציבה את ישראל כיום בחזית כמובילה לקידום איכותי של קנביס למטרות רפואיות ולמחקר המוגדר כתחום חדשני של פארמה-אגרוטק.

בברכת בריאות שלמה,

בועז אלבו (B.Sc.Agr ; M.Sc),

מנהל תחום מו"פ, איכות והכשרות מקצועיות

היחידה לקנביס רפואי

משרד הבריאות



תאריך: יולי 2016	מספר הנוהל: 154	עדכון 3: מאי 2019	עמוד 16 מתוך 153
------------------	-----------------	-------------------	------------------

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 ונזקים.

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 כדון. הסמכות על פי הפקודה לעניין "סם מסוכן" היא של המנהל הכללי של משרד הבריאות או מי שהוסמך על ידו לעניין הנדון (להלן

עמוד 17 מתוך 153	עדכון 3: מאי 2019	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 רשומים 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

תאריך: יולי 2016	מספר הנוהל: 154	עדכון 3: מאי 2019	עמוד 18 מתוך 153
------------------	-----------------	-------------------	------------------

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 ושלומם 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 לייעץ לקביעת המדיניות בתחומים השונים של גידול, ייצור ואספקת הקנביס הרפואי למטופלים.

תאריך: יולי 2016	מספר הנוהל: 154	עדכון 3: מאי 2019	עמוד 19 מתוך 153
------------------	-----------------	-------------------	------------------

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, משטרת ישראל, רשות המיסים-מכס, הרשות למלחמה בסמים.
- ועדת התוויות : בוחנת הרחבת/צמצום מניפת ההתוויות, המלצות קליניות, בחינת כללי אטיקה 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.

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>

תאריך: יולי 2016	מספר הנוהל: 154	עדכון 3: מאי 2019	עמוד 20 מתוך 153
------------------	-----------------	-------------------	------------------

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 פריגמט 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.

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

תאריך: יולי 2016	מספר הנוהל: 154	עדכון 3: מאי 2019	עמוד 21 מתוך 153
------------------	-----------------	-------------------	------------------

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)



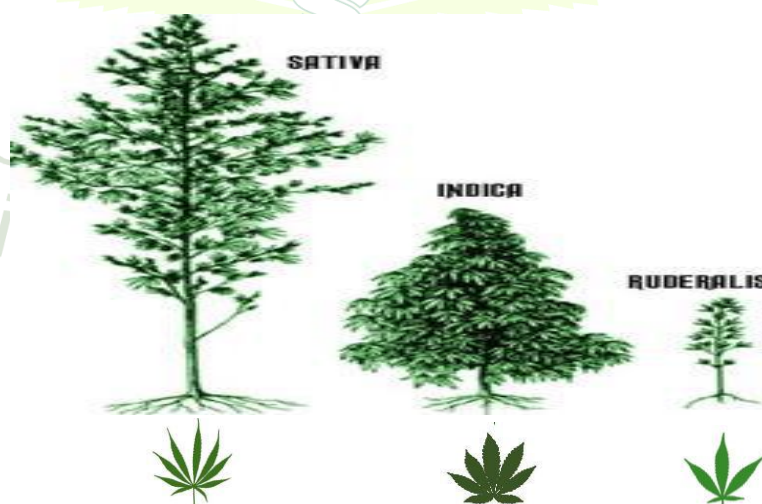
תאריך: יולי 2016	מספר הנוהל: 154	עדכון 3: מאי 2019	עמוד 22 מתוך 153
------------------	-----------------	-------------------	------------------

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 תת-מינים/קבוצות עיקריים הנבדלים ביניהם ברקע הגנטי, במורפולוגית 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.



תאריך: יולי 2016	מספר הנוהל: 154	עדכון 3: מאי 2019	עמוד 23 מתוך 153
------------------	-----------------	-------------------	------------------

בצמח הקנביס קיימים יותר מכ - 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-

תאריך: יולי 2016	מספר הנוהל: 154	עדכון 3: מאי 2019	עמוד 24 מתוך 153
------------------	-----------------	-------------------	------------------

"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

IMCA - Israeli Medical Cannabis Agency
סוכנות ישראלית ממשלתית לקנביס רפואי

תאריך: יולי 2016	מספר הנוהל: 154	עדכון 3: מאי 2019	עמוד 25 מתוך 153
------------------	-----------------	-------------------	------------------

4- המערכת האנדוקנבינואידית

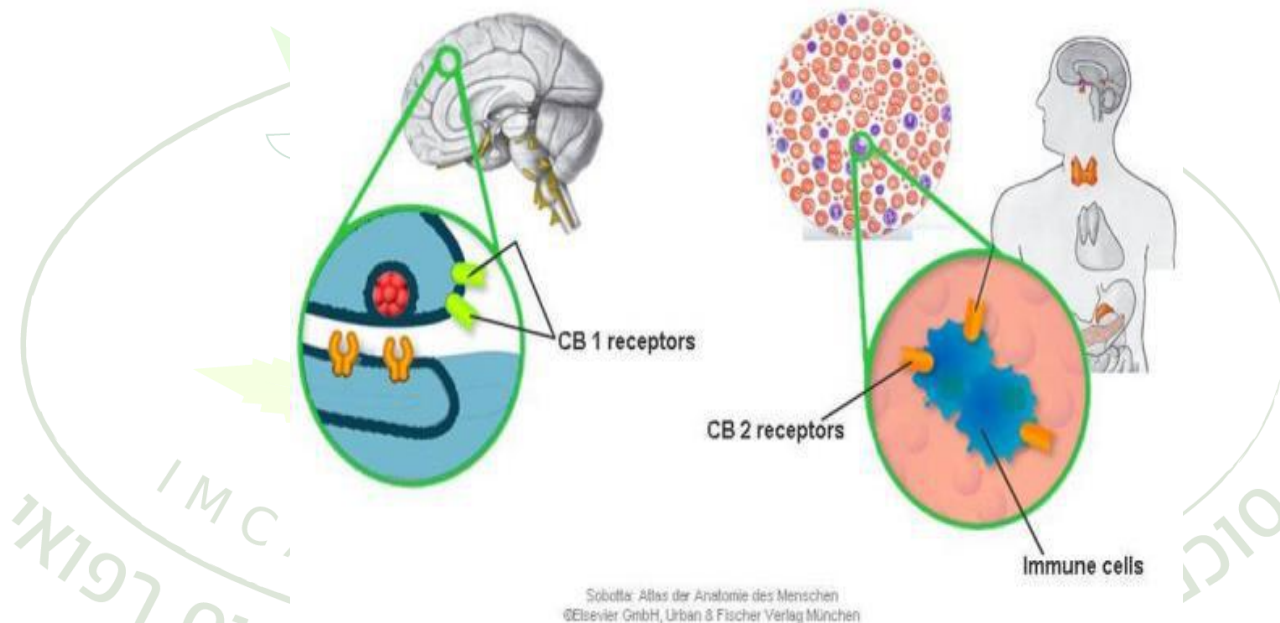
המערכת האנדוקנבינואידית היא מערכת העברת אותות בגוף בעל החיים והאדם. המערכת מורכבת מקבוצה של קולטנים המתבטאים בין היתר במערכת העצבים (המרכזית והפרפריאלית) וכמו כן מהליגנדים האנדוגניים לאותם קולטנים המשמשים כמודולטורים עצביים ונקראים אנדו-קנבינואידים (ראה פרק מס' 5 - קנבינואידים). המערכת האנדוקנבינואידית 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 האינוסולין, 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-arachidonoylglycerol) 2-AG, הינן הליגנדים הפיזיולוגיים לקולטנים הקנבינואידים ומכונים גם אנדוקנבינואידים.
 - אנזימים אשר אחראיים לסילוקם ודגירתם 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 והפרפריאלית. 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 **Cannabinoid Receptor type 1 (CB1)**. 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 והפרפריאלית וכאשר מופעל, גורם ככל הנראה לדיכוי של שחרור נוירורנסמיטורים שונים כגון אצטילכולין, נוראדרנלין, גלוטמט, אספרטט ועוד.

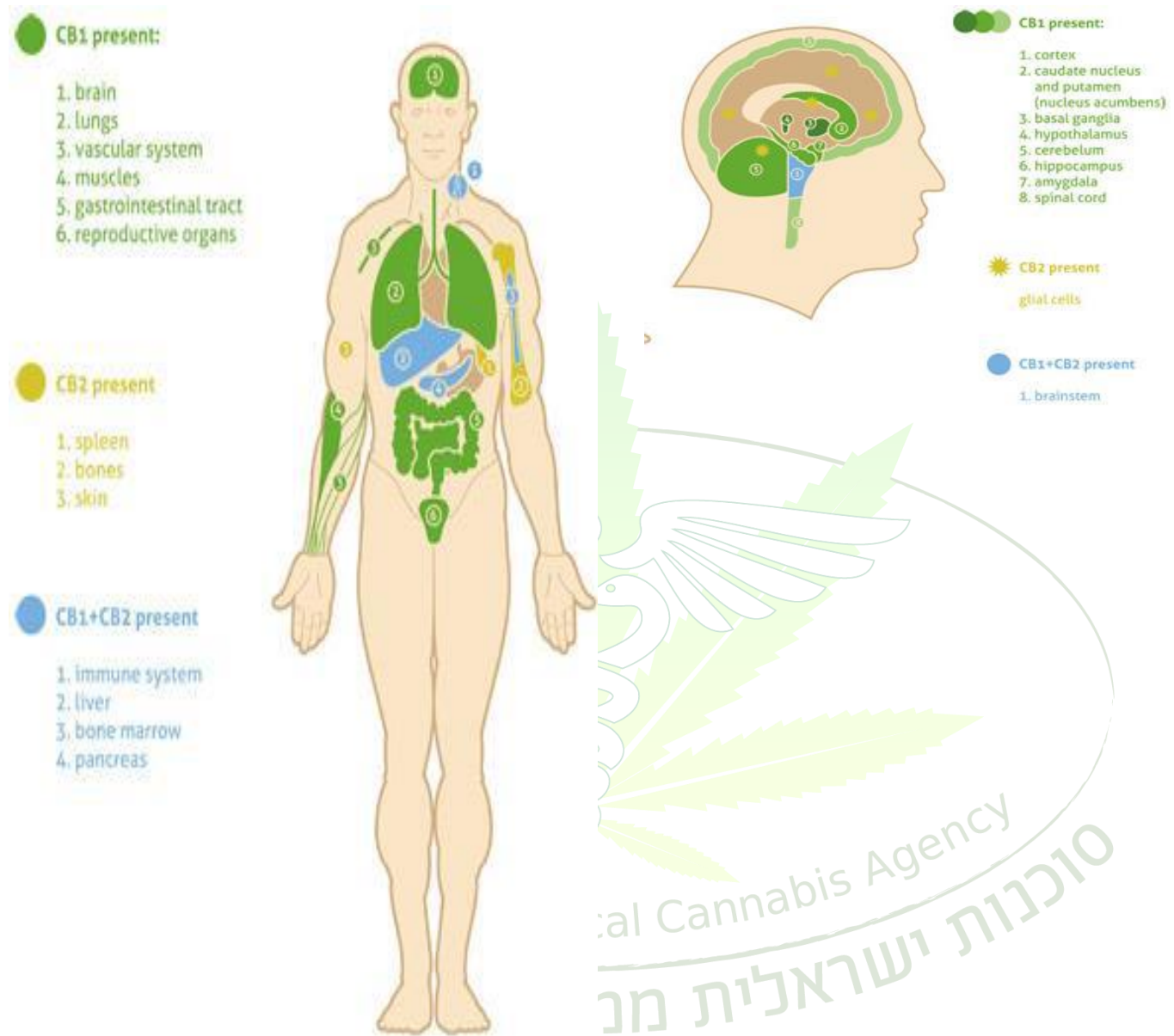
תאריך: יולי 2016	מספר הנוהל: 154	עדכון 3: מאי 2019	עמוד 26 מתוך 153
------------------	-----------------	-------------------	------------------

הקולטן השני שנתגלה נקרא **Cannabinoid Receptor type 2 (CB2)**. קולטן זה מתבטא באופן בלעדי בפרפריה, 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.



<https://bcachemistry.wordpress.com/tag/cannabinoi>



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

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

תאריך: יולי 2016	מספר הנוהל: 154	עדכון 3: מאי 2019	עמוד 28 מתוך 153
------------------	-----------------	-------------------	------------------

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.

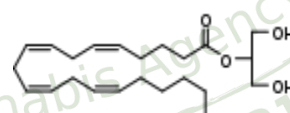
1. אנדו-קנבינואידים (Endo-cannabinoids)

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-arachidonylethanolamide) 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

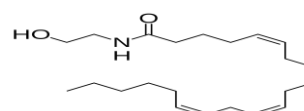
2-arachidonoylglycerol



האנדו-קנבינואיד 2-AG בעל אפיניות דומה גם ל-CB1 וגם ל-CB2 ומשמש כאגוניסט מלא בשניהם. רמותיו במוח גבוהות משמעותית מאשר אלה 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-arachidonylethanolamide



תאריך: יולי 2016	מספר הנוהל: 154	עדכון 3: מאי 2019	עמוד 29 מתוך 153
------------------	-----------------	-------------------	------------------

2. קנבינואידים סינתטיים (Synthetic-cannabinoids)

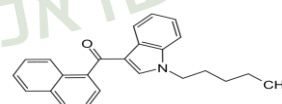
הקנבינואידים הסינתטיים הם מולקולות המסונתזות במעבדה כתרכובות אנאלוגיות לקנבינואידים הטבעיים ובעיקר לקנבינואיד הפסיכואקטיבי THC. מדובר בחומרים כימיים הנקשרים באפיניות גבוהה לקולטנים הקנבינואידים CB1 ו-CB2. תחושת השיכרון הנגרמת בעקבות היקשרות הקנבינואידים הסינתטיים לקולטני המערכת האנדוקנבינואידית, הינה 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 מוכרות 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) ובתסמונת גמילה.

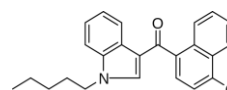
לאחרונה דווח על מטופלים שצרכו קנבינואיד סינתטי מסוג JWH-018 הנקשר באפיניות חזקה לקולטנים במערכת האנדוקנבינואידית ועלול לגרום להשפעות פסיכו-אקטיביות קשות ביותר ולהידרדרות נפשית המתבטאת בהישנות של פסיכוזה פעילה, לחוסר שקט ועצבנות, לבלבול ולמחשבות שווא פרנואידיות וגרנדיוזיות. תרכובת סינתטית זו החלה להיות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

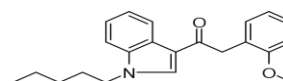
JWH-018 1-pentyl-3-(1-naphthoyl)indole



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



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

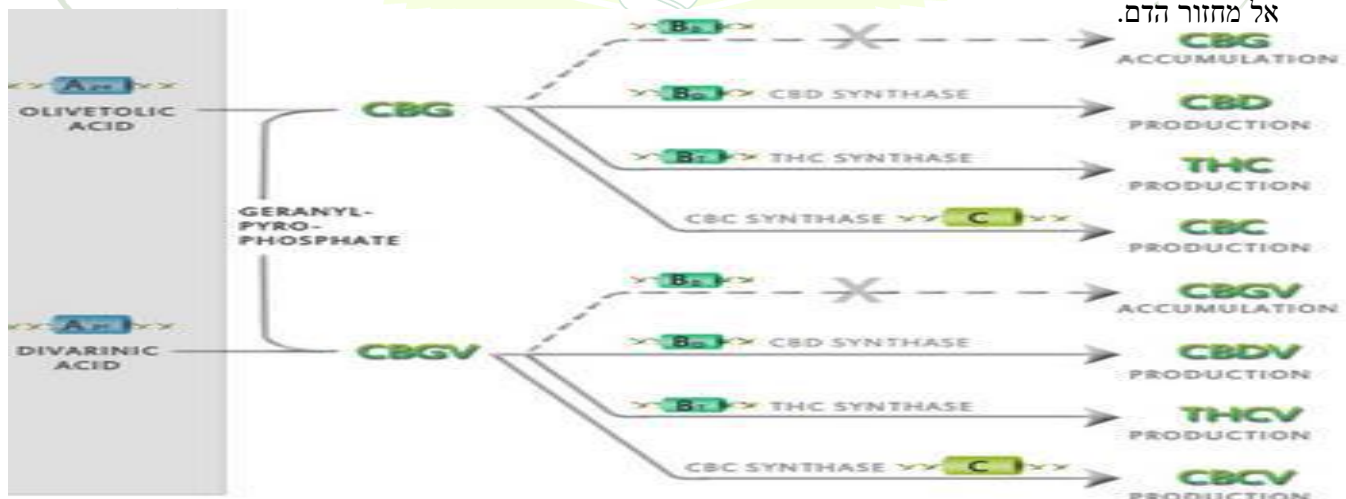


3. פִּיטו־קנבינואידים (Phyto-cannabinoids)

הפִּיטו־קנבינואידים הינם קנבינואידים ממקור צמחי המופיעים באופן ייחודי בצמח הקנביס. המסלול הביוסינתטי המתרחש בצמח הקנביס מוביל ליצירת קנבינואידים אשר מתחלקים לשתי תתי קבוצות של פִּיטו־קנבינואידים, המבוססות על אורך קבוצת האלקיל שלהם (3 לעומת 5 פחמנים). האנזים *prenyl-transferase* המעורב בביוסינתזה 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 הפִּיטו־קנבינואידים שיווצרו בהמשך המסלול יאופיינו באותו אורך של שייר פחמני.

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

בצמח בצורתו הטבעית, פִּיטו־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 תפרחת קנביס מסייע בהאצת ריאקציית הדה-קרבוקסילציה ובכך מאפשר את ספיגתם של הפִּיטו־קנבינואידים כשהם בצורתם הפעילה אל מחזור הדם.



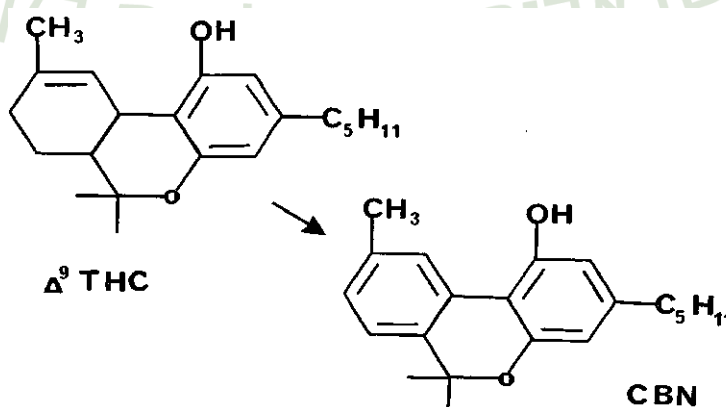
<https://oxigem2015.wordpress.com/2015/07/20/synthetic-biology-is-making-medical-marijuana-drugs-cheaper>

תאריך: יולי 2016	מספר הנוהל: 154	עדכון 3: מאי 2019	עמוד 31 מתוך 153
------------------	-----------------	-------------------	------------------

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. בטמ'פ 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 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.

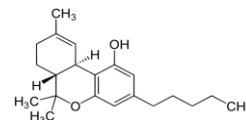
ב-1963 פרסם פרופ' רפאל משולם את המבנה הסטריאוכימי של CBD, מרכיב מרכזי נוסף של צמח הקנביס. חומר זה אינו מסיס במים, אבל מתמוסס היטב בממסים אורגניים כגון פנטאן. בטמפרטורת החדר הוא מוצק גבישי וחסר צבע. לפיטו-קנבינואיד CBD לא מיוחסת כלל השפעה פסיכואקטיבית והוא נחשב למרכיב הא-פסיכוטי המרכזי בצמח הקנביס. תחום 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.



דוגמאות ל- Phyto-cannabinoids

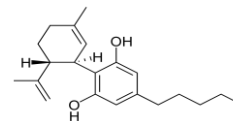
THC

Δ -9-tetrahydrocannabinol



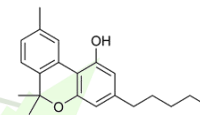
CBD

Cannabidiol



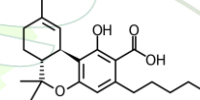
CBN

Cannabinol



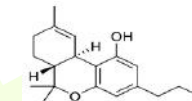
THCA

Tetrahydrocannabinolic Acid



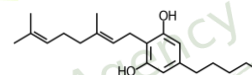
THCV

Tetrahydrocannabivarin



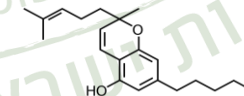
CBG

Cannabigerol



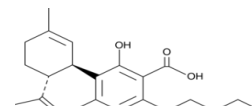
CBC

Cannabichromene



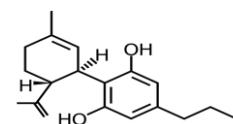
CBDA

Cannabidiolic Acid



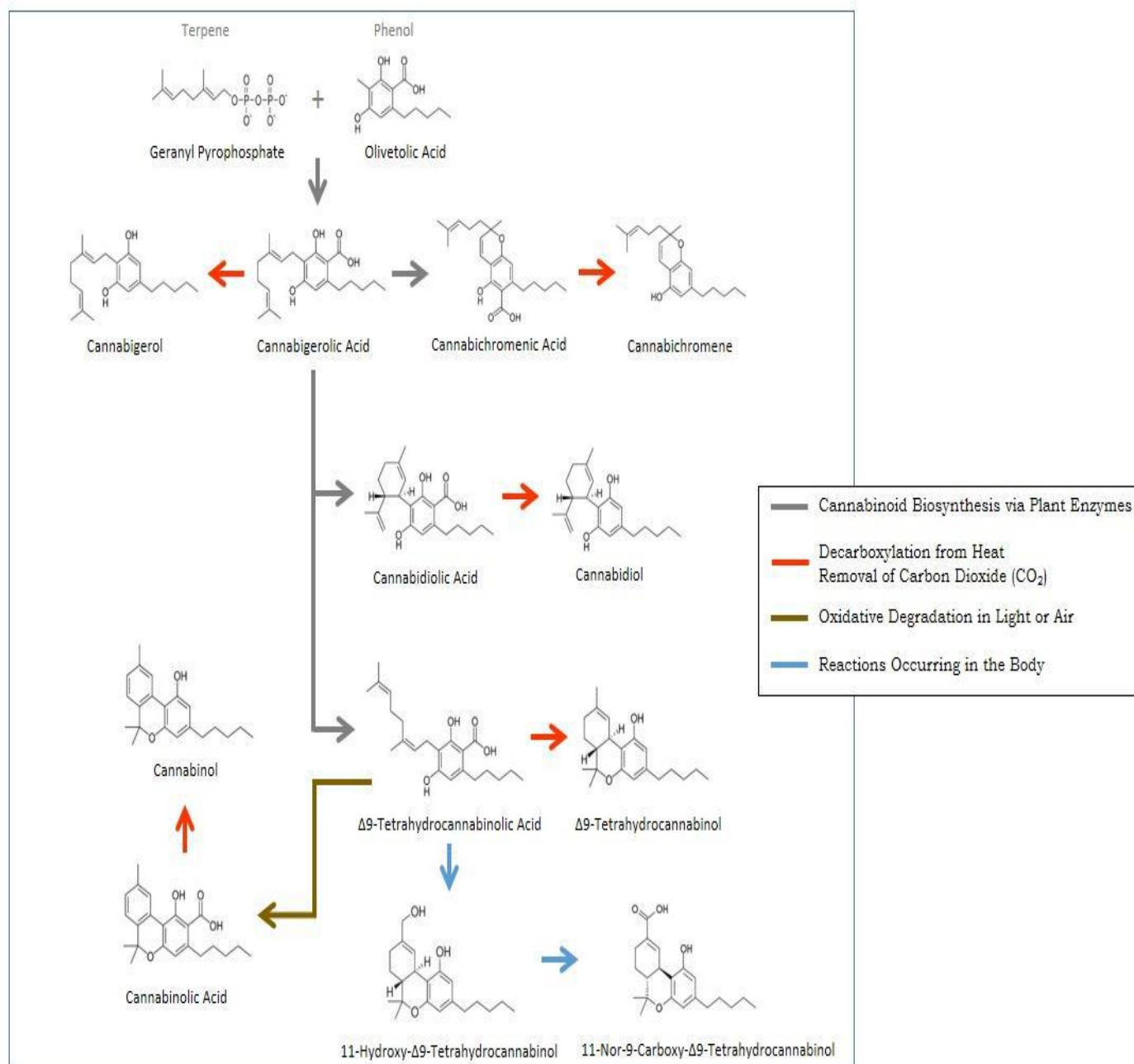
CBDV

Cannabidivarin



IMCA - Israeli Medical Cannabis Agency
סוכנות ישראלית ממשלתית לקנביס רפואי

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

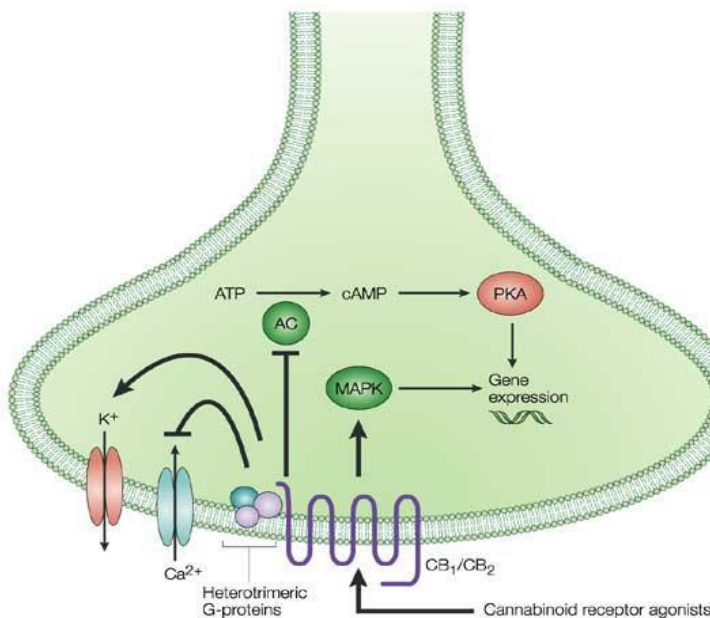


<http://www.isascientific.com/isa-rd/cannabidiol>

6- מנגנון הפעולה של הפיטו-קנבינואידים ברמת התא

הקולטנים (רצפטורים) הקנבינואידיים (CBR) מופעלים על ידי קנבינואידים בין אם אנדוגניים, סינטטיים 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 וההפעלה 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 הקשר לקולטני המערכת האנדוקנבינואידית והפעלתם, נוצר באופן קונבנציונלי 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 שיכור כאב, דיכוי דלקתי ועוד.

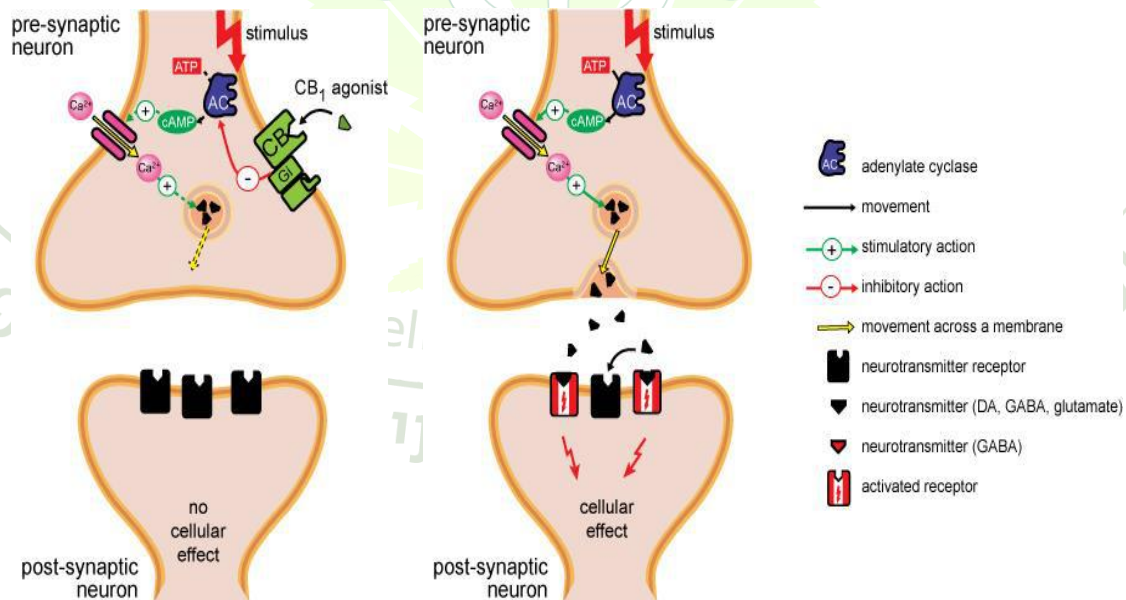


<http://www.nature.com/nrd/journal/v3/n9/images/nrd1495-f3.jpg>

מחקרים שעסקו במכניזם המולקולרי בו מושרים שינויים במתח הממברנה הקשורים לקולטן CB1, הראו כי קשירת אגוניסטים לקולטן זה והפעלתו גורמת לירידה בשטף הסיידן על ידי חסימת הפעילות של תעלות סידן תלויות מתח. בנוסף להשפעה על תעלות הסיידן, הפעלה של CBR מסוג Gi/o ו-Gs שהם שני סוגי הקולטנים העיקריים של ה-GPCR הקנינואידים, 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

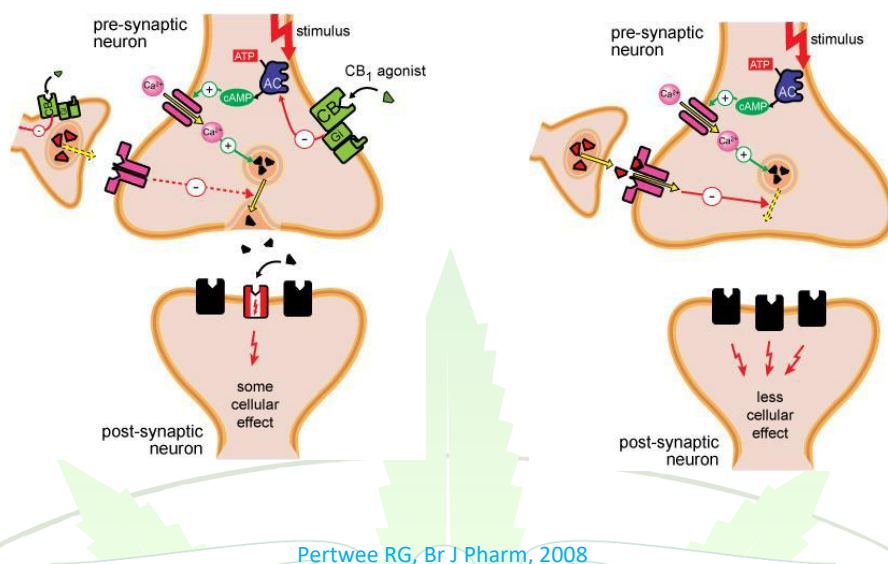
הרצפטורים של CB1 משפיעים על האקסיטביליות העצבית באמצעות הפחתה של הסיגנל הסינפטי. המכניזם הידוע כ-presynaptic inhibition, מתרחש כאשר עצב פוסט-סינפטי משחרר אנדו-קנינואידים בהעברה רטרוגרדית, הנקשרים ל-CBR. במצב זה CB1 גורמים לירידה בשחרור הנוירורנסמיטר, כך שכתוצאה אקסיטציה בעצב הפרה-סינפטי גורמת לאפקט מופחת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

Regulatory effects of cannabinoids Vs. Normal neurotransmission:

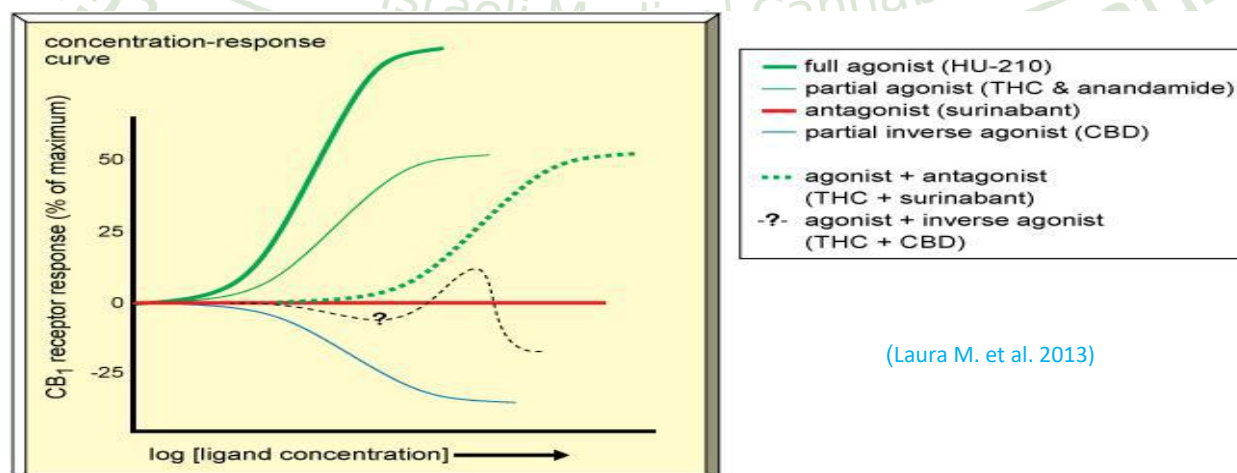


Pertwee RG, Br J Pharm, 2008

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



בבחינת האפינויות של הפיטוקנבינואידים ל- CBR, נמצא כי THC הינו אגוניסט חלקי של הקולטנים CB1 ו- CB2, אך האפינויות 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 אפינויות גבוהה יותר ל- CB2 המצוי בעיקר בפרופריה, 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 באפינויות גבוהה יותר ל- CB2 ועם סה"כ אפינויות נמוכה בהרבה מזו של THC.



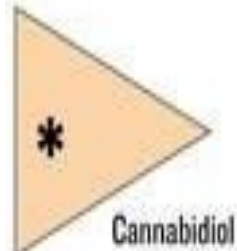
(Laura M. et al. 2013)

עמוד 37 מתוך 153	עדכון 3: מאי 2019	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



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

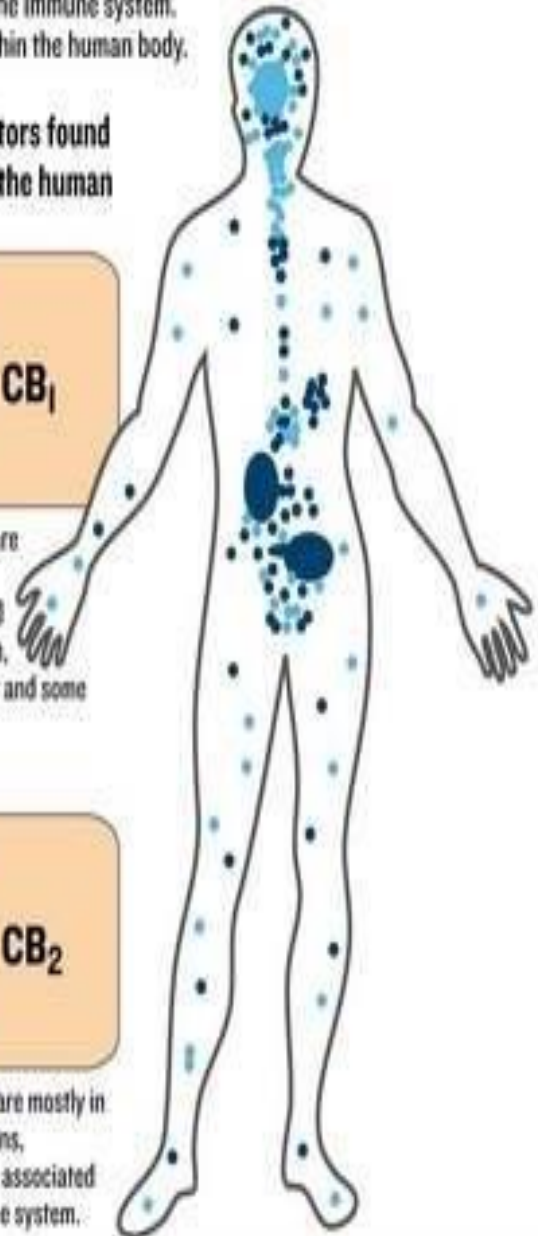
Cannabinoid receptors found on cell surfaces in the human body



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>

תאריך: יולי 2016	מספר הנוהל: 154	עדכון 3: מאי 2019	עמוד 38 מתוך 153
------------------	-----------------	-------------------	------------------

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 הביוולוגית 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 מרירית 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.

תאריך: יולי 2016	מספר הנוהל: 154	עדכון 3: מאי 2019	עמוד 39 מתוך 153
------------------	-----------------	-------------------	------------------

3. תהליכי מטבוליזם המתרחשים בכבד ובמזורים אחרים בגוף.

4. תהליכי פינוי דרך הצואה, השתן, הזיעה, נוזלי הרוק ומזיקי השיער.

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 האלוויאולריים 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.

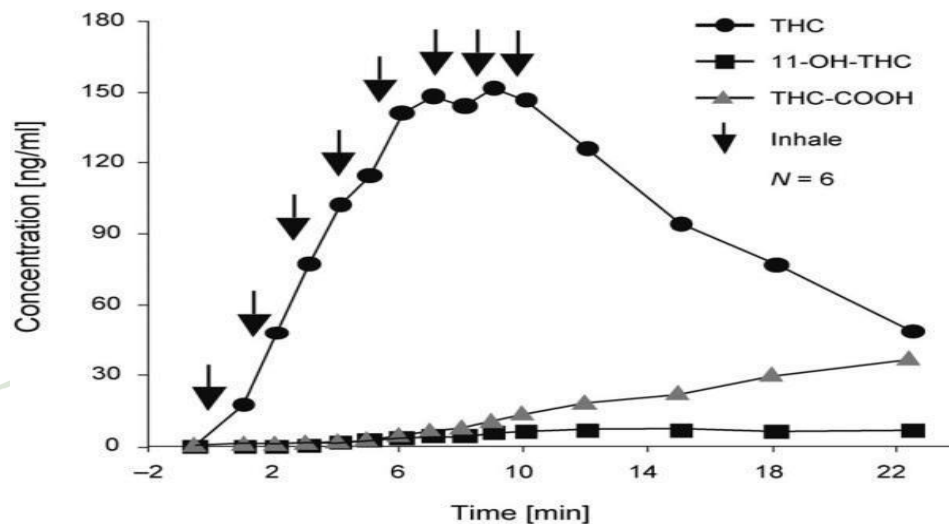
Table III. Systemic bioavailability of Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC)

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

תאריך: יולי 2016	מספר הנוהל: 154	עדכון 3: מאי 2019	עמוד 40 מתוך 153
------------------	-----------------	-------------------	------------------

קצב המטבוליזם 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

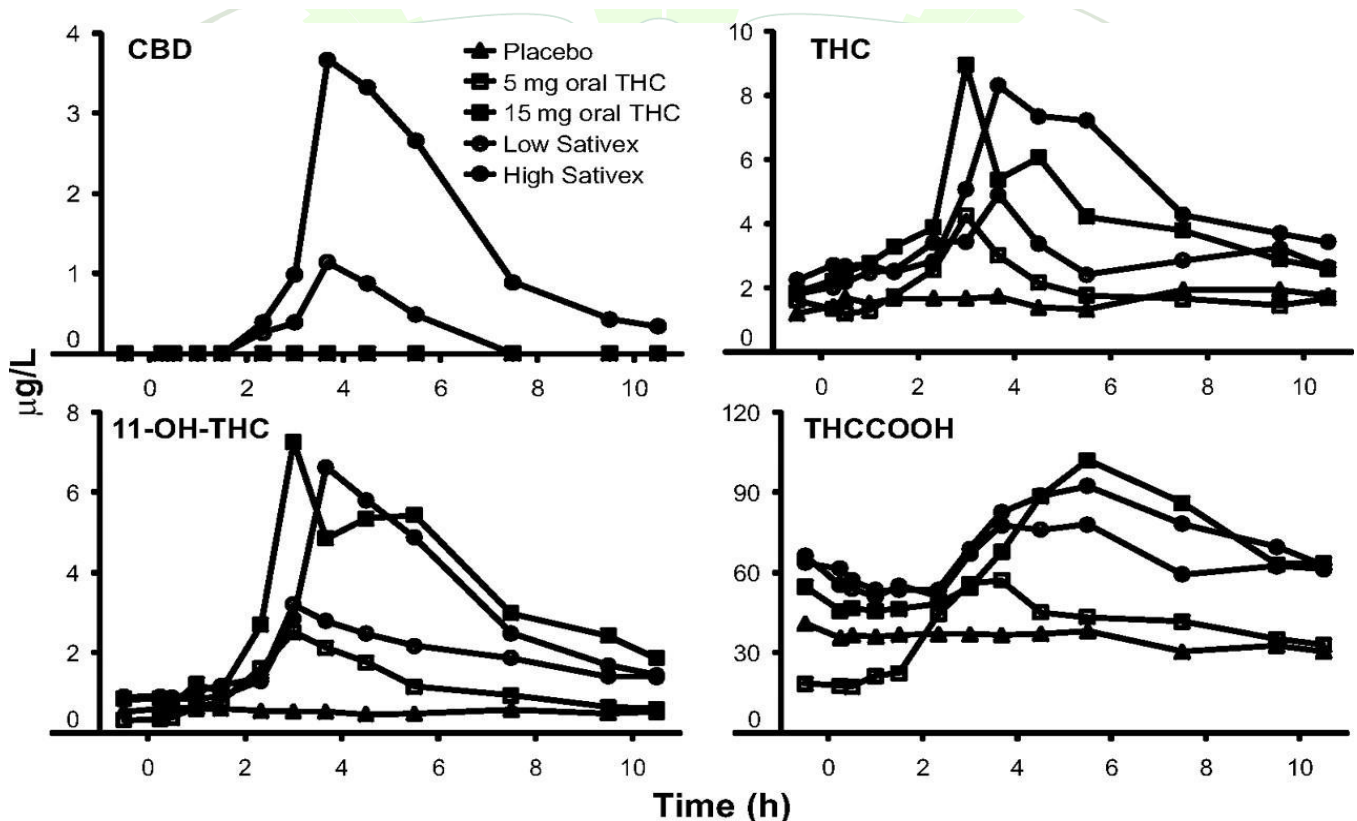
הזמינות הביולוגית של הקנבידיול - CBD לאחר עישון, במעט המחקרים אשר בחנו זאת, נעה בין 11% ל-45%. נוכחות ה- CBD בפלסמת הדם עלולה לעכב את המטבוליזם של THC (הנעשה על ידי CYP450) ובכך להשפיע על רמות ה- THC וקנבינואידים אחרים.

מתן תת לשוני

היתרון העיקרי במתן תת לשוני הוא היכולת לשליטה גבוהה בתהליך המינון והטיטראציה 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 SativexTM המאושר בקנדה לטיפול בכאב נוירופתי המקושר ל-MS ומורכב מרמות כמעט זהות של THC ו-CBD.

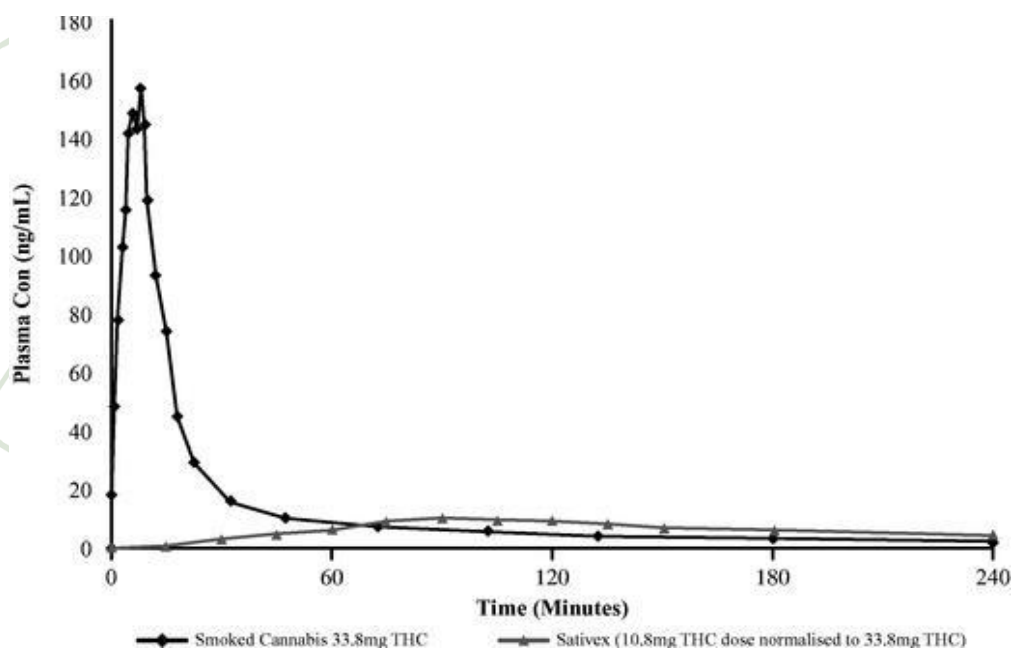
במחקר של Karschner and co workers (2011) נמצא כי מידת הספיגה של THC דומה וכמעט זהה בין מתן תת לשוני לבין מתן אורלי והינה 10-20%.



Karschner et al. 2011

תאריך: יולי 2016	מספר הנוהל: 154	עדכון 3: מאי 2019	עמוד 42 מתוך 153
------------------	-----------------	-------------------	------------------

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

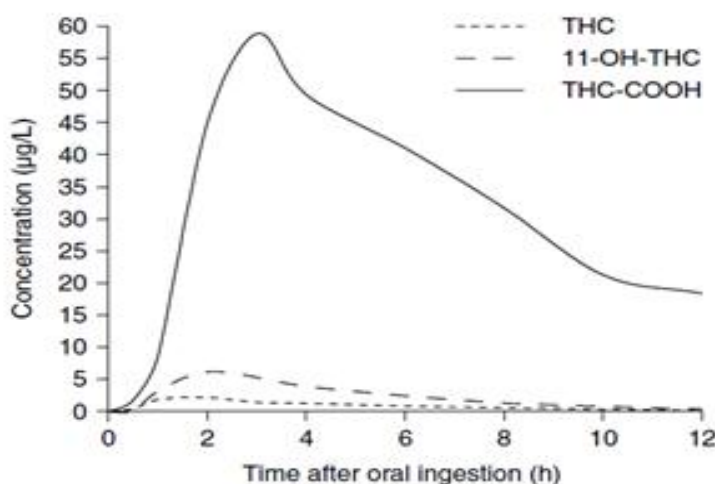
עמוד 43 מתוך 153	עדכון 3: מאי 2019	מספר הנוהל: 154	תאריך: יולי 2016
------------------	-------------------	-----------------	------------------

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- 3/1 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.

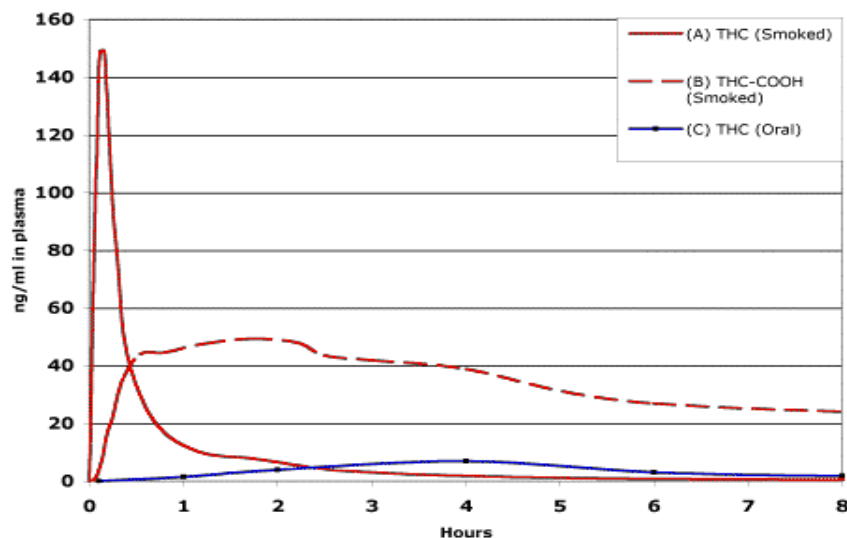
Table III. Systemic bioavailability of Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC)

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

תאריך: יולי 2016	מספר הנוהל: 154	עדכון 3: מאי 2019	עמוד 44 מתוך 153
------------------	-----------------	-------------------	------------------



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 (T_{1/2} absorption): 1-3 שעות
- זמן מחצית לפיזור (T_{1/2} distribution): 3.8 שעות
- זמן מחצית החיים הטרמינלי (T_{1/2} 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.

תאריך: יולי 2016	מספר הנוהל: 154	עדכון 3: מאי 2019	עמוד 45 מתוך 153
------------------	-----------------	-------------------	------------------

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} ($\mu\text{g/L}$) ⁶	$AUC^{1,6}$ ($\mu\text{g/L}\cdot\text{min}$)	C_{max} ($\mu\text{g/L}$) ⁶	$AUC^{1,6}$ ($\mu\text{g/L}\cdot\text{min}$)	$AUC^{1,6}$ ($\mu\text{g/L}\cdot\text{min}$)
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 מנומלים למינון של 10.8 mg THC מ"ג.

• הטבלה הוכנה בסיוע Panaxia

Huestis et al. 1992

Huestis et al 2009

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

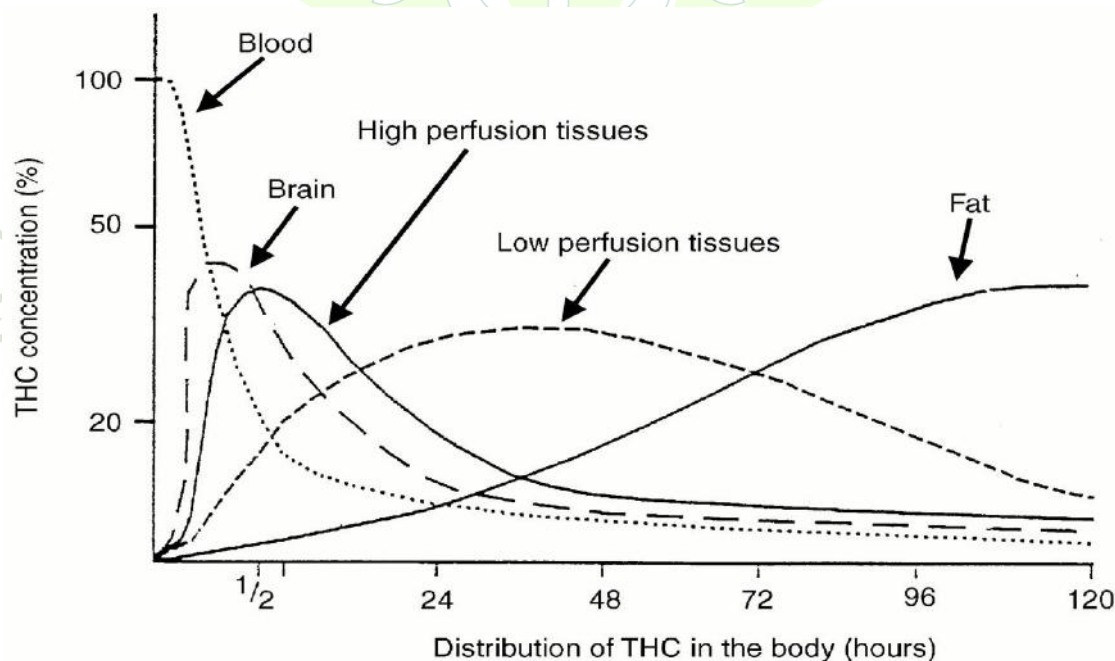
mmancal@moh.health.gov.il

תאריך: יולי 2016	מספר הנוהל: 154	עדכון 3: מאי 2019	עמוד 46 מתוך 153
------------------	-----------------	-------------------	------------------

פיזור של THC לרקמות ואיברי הגוף:

ריכוזי THC בפלסמה יורדים במהירות בסיום הצריכה, בעקבות פיזור לרקמות בקצב שתלוי בזרימת הדם ובעקבות מטבוליזם 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. ריכוז 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

תאריך: יולי 2016	מספר הנוהל: 154	עדכון 3: מאי 2019	עמוד 47 מתוך 153
------------------	-----------------	-------------------	------------------

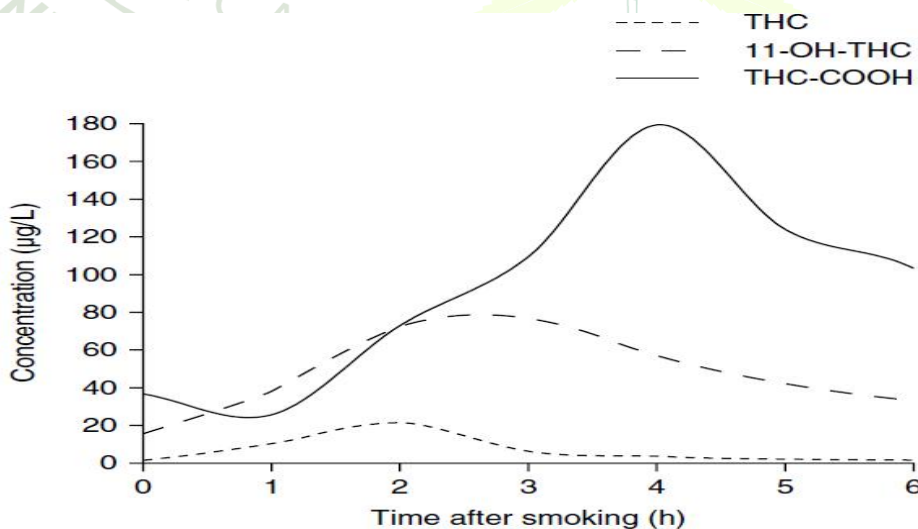
מטבוליזם של THC בכבד ו-"אפקט המעבר הראשון":

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 פסיכולוגית 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 האנגלסטיות 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 סיגרית אשר הכילה 27 מ"ג THC.

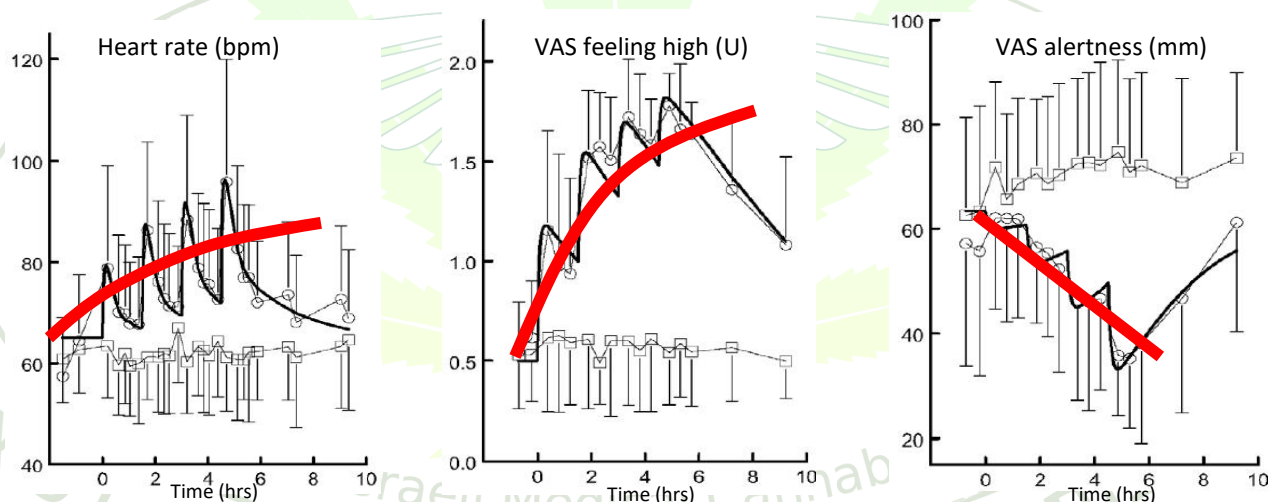


Grotenhermen, 2003

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 לממוצע)
- 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.

תאריך: יולי 2016	מספר הנוהל: 154	עדכון 3: מאי 2019	עמוד 49 מתוך 153
------------------	-----------------	-------------------	------------------

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, קואורדינציה 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 ממנינון 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 פרמקוקינטיות 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.

תאריך: יולי 2016	מספר הנוהל: 154	עדכון 3: מאי 2019	עמוד 50 מתוך 153
------------------	-----------------	-------------------	------------------

תרופות בעלות אפקט סימפטומימטי - (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 בנזודיאזפינים) – 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.

תאריך: יולי 2016	מספר הנוהל: 154	עדכון 3: מאי 2019	עמוד 51 מתוך 153
------------------	-----------------	-------------------	------------------

: 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, Oxacarbazepine, 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 הידרוקרבוניס 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.

תאריך: יולי 2016	מספר הנוהל: 154	עדכון 3: מאי 2019	עמוד 52 מתוך 153
------------------	-----------------	-------------------	------------------

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 שכל 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 eslicarbazine ככול שעלו במינון של CBD. באינטראקציות הללו דווחה גם עלייה בשכיחותה של סדציה. עלייה במינון 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 מנגנון 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 תרופתיים 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.

תאריך: יולי 2016	מספר הנוהל: 154	עדכון 3: מאי 2019	עמוד 53 מתוך 153
------------------	-----------------	-------------------	------------------

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:

1. בתחום האונקולוגיה:

- למטופלים במחלה אונקולוגית פעילה, או בעת טיפול אנטיאופלסטי פעיל לצורך הקלה בתסמיני המחלה הפעילה או בתופעות לוואי של הטיפול הפעיל כאמור מטה:
- תופעות לוואי של טיפול אנטיאופלסטי פעיל.
 - טיפול אנטיאופלסטי: כימותרפיה, אימונותרפיה, הקרנות.
 - כאבים משניים למחלה האונקולוגית או לטיפול בה, לאחר ניסיון טיפולי משמעותי בתרופות מקובלות.
 - חוסר תיאבון, בחילות והקאות כתוצאה מהמחלה או מהטיפול.

1. בתחום גסטרואנטרולוגיה:

- למטופלים הסובלים ממחלת מעי דלקתית פעילה ומוכחת (מחלת קרון - Crohn's disease, או קוליטיס - Ulcerative Colitis) והעונים לכל הקריטריונים הבאים במצטבר:
- מוצן ונכשלו טיפולים תרופתיים מקובלים של לפחות אימונומודולטור אחד (כגון: אימוראן או פורינוטול), לתקופה של 3 חודשים לפחות ובנוסף של לפחות נוגד TNF אחד (כגון: הומירה או רמיקיד) במנת העמסה מלאה - כלומר 3 טיפולים לפחות. חובה לצרף דו"ח רכש תרופות שנופקן בבית המרקחת המתעד את האמור.
 - ההמלצה לטיפול בקנביס תוגש ע"י מומחה בגסטרואנטרולוגיה המטפל בחולה במחלה האמורה, לפחות 3 חודשים, בצירוף תדפיס דוחות המעקב המתעדים מעקב זה, וכן תיעוד מצבו הנוכחי של המטופל על פי תוצאות אחרונות של בדיקות מעבדה, הדמיה ואנדוסקופיות.

2. בתחום הכאב:

תאריך: יולי 2016	מספר הנוהל: 154	עדכון 3: מאי 2019	עמוד 54 מתוך 153
------------------	-----------------	-------------------	------------------

• למטופלים הסובלים מכאב נוירופאטי ממקור אורגני ברור, המטופלים במרפאת כאב מוכרת באופן סדיר, בתקופה של שנה לפחות לפני הגשת הבקשה, לאחר מיצוי אפשרויות טיפול מקובלות ובהמלצת מרפאת הכאב בה הם מטופלים ובצירוף תדפיסי המעקב במרפאה ודו"ח ניפוק תרופות מבית המרקחת המתעד את רכש התרופות.

3. בתחום מחלות זיהומיות:

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

4. בתחום הנוירולוגיה:

- למטופלים המאובחנים בטרשת נפוצה (Multiple Sclerosis) במצבים ספסטיים, אשר לא הגיבו לטיפול מקובל.
- למטופלים המאובחנים בפרקינסון, המטופלים במשך שנה לפחות בטיפול אנטיפרנסוני, הסובלים מכאב כרוני או כאב הנגרם מהריגידיות) אשר לא הגיבו לטיפול מקובל בכאב. 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. ההמלצה לטיפול ע"י קנביס רפואי תוגש על ידי הנוירולוג המטפל, בצירוף ההמלצה של פסיכיאטר שבדק את המטופל.
- 1.1.1.1. 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 הבאים במצטבר:
 - מאובחנים כחולי אפילפסיה קשה לפחות שנתיים הסובלים מהפרעה תפקודית משמעותית המגבילה באופן ניכר בחיי היום יום והמאופיינת בתדירות התקפים של לפחות אחת לחודש תוך טיפול תרופתי מתועד.
 - לאחר כשלון של לפחות ארבע תרופות אנטי-אפילפטיות רשומות כמונותרפיה או כמשלב תרופות.
 - 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

תאריך: יולי 2016	מספר הנוהל: 154	עדכון 3: מאי 2019	עמוד 55 מתוך 153
------------------	-----------------	-------------------	------------------

תיעוד של כשלון לפחות 2 תרופות תוך תקופת הטיפול במרפאה זו - תוך התחייבות של הנורולוג

לביצוע מעקב רפואי סדיר עד להשגת איזון.

- למטופלים קטינים הסובלים מאפילפסיה קשה בלתי נשלטת, לאחר כשלון טיפולים מקובלים בלפחות ארבע תרופות/טיפולים ובכללם עמידות לטיפולים מקובלים.

- ההמלצה לטיפול תוגש על ידי נורולוג הילדים המטפל המתחייב לביצוע מעקב רפואי מדי שלושה חודשים לפחות עד להשגת איזון, ולאחריו מעקב רפואי סדיר חצי שנתי.

5. בתחום הטיפול הפליאטיבי:

- למטופלים סופניים (תוחלת חיים מוערכת של עד חצי שנה).

6. בתחום הפסיכיאטריה:

למטופלים בגירים המאובחנים בהפרעת דחק בטר- חבלתית (PTSD) והעונים לכל הקריטריונים הבאים במצטבר:

- הפרעה בטר-חבלתית בדרגת חומרה בינונית ומעלה ועונה לקריטריונים של 30% נכות לפחות לפי סעיפי המוסד לביטוח לאומי/משרד הביטחון, הנמשכת מעבר ל 3 שנים והמאופיינת במצוקה נפשית רבה.
- מוצו לפחות 2 התערבויות תרופתיות מקובלות; כל התערבות לפרק זמן מינימאלי של חודשיים וכן מוצו 2 התערבויות פסיכולוגיות מקובלות.
- קונטראינדיקציה לטיפול – היסטוריה של פסיכוזה או שימוש לרעה בסמים.
- ההמלצה לטיפול בקנביס לפי סעיף זה, תוגש ע"י פסיכיאטר מומחה המטפל בחולה במשך שנה לפחות או פסיכיאטר ממליץ ובצירוף המלצתו של הפסיכיאטר המטפל.
- בשנת הטיפול הראשונה: רישיון השימוש בקנביס יוגבל לתקופות של עד שישה חודשים בכל פעם.
- בבקשה לחידוש הרישיון חובה לצרף את דוחות המעקב של הפסיכיאטר המטפל ואת המלצתו המפורשת להמשך הטיפול בקנביס.
- ההמלצה תוגש ע"ג "[נספח לבקשה לטיפול מסייע בקנביס לחולי PTSD](#)" המפורסם באתר משרד הבריאות ובצירוף:
 - תיעוד מפורט של הטיפולים כאמור בסעיף 3.2.7.2 הנ"ל.
 - הצהרת הפסיכיאטר המומחה הממליץ, המאשר כי הסביר לחולה את סיכוני הטיפול.
 - התחייבות הפסיכיאטר המומחה הממליץ, להמשיך במעקב הרפואי בכל משך תקופת הרישיון.

תאריך: יולי 2016	מספר הנוהל: 154	עדכון 3: מאי 2019	עמוד 56 מתוך 153
------------------	-----------------	-------------------	------------------

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 הטיפול, 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.

תאריך: יולי 2016	מספר הנוהל: 154	עדכון 3: מאי 2019	עמוד 57 מתוך 153
------------------	-----------------	-------------------	------------------

"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.

תאריך: יולי 2016	מספר הנוהל: 154	עדכון 3: מאי 2019	עמוד 58 מתוך 153
------------------	-----------------	-------------------	------------------

אצוות הריבוי:

מכל קו גזע/מקור גנטי יוכנו באמצעות ריבוי וגנטיבי (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. מארזי ותצורת המוצרים:

תאריך: יולי 2016	מספר הנוהל: 154	עדכון 3: מאי 2019	עמוד 59 מתוך 153
------------------	-----------------	-------------------	------------------

מוצר קנביס יהיה אך ורק מוצר שהינו 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 ("כסגירות") 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 קנביס" שינופקו למטופלים יותאמו לדרישות טווח ריכוזי החומרים הפעילים וע"פ זאת יסווגו עפ"י:

א. מוצרי קנביס מסוג **THC-rich**, מוצרים מאוזנים 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).

מוצרים קנביס מאוזנים

- מוצר מאוזן "קנביס רפואי T5/C5", (המכיל ריכוזי CBD 5% ו- THC 5%).
- מוצר מאוזן "קנביס רפואי T10/C10", (המכיל ריכוזי CBD 10% ו- THC 10%).



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

תאריך: יולי 2016	מספר הנוהל: 154	עדכון 3: מאי 2019	עמוד 60 מתוך 153
------------------	-----------------	-------------------	------------------

מוצרים מסוג "CBD-rich"

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

ב. מוצרי קנביס ממקור/אופי של זני Sativa וממקור/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).

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 3: מאי 2019	עמוד 61 מתוך 153
------------------	-----------------	-------------------	------------------

תפרחות קנביס רפואי IMC-Medical Grade:

IMC-Medical Grade תפרחות קנביס רפואי					
קבוצה	קטגוריה	THC	CBD	CBN	Exp.
CBD Rich	"קנביס רפואי T0/C24 CBD"	0% (0.0% - 5.0%)	24% (20% - 28%)	0% (Up to 1.5%)	מינימום חצי שנה
	"קנביס רפואי T1/C20 CBD"	1% (0.0% - 5.2%)	20% (16% - 24%)	0% (Up to 1.5%)	מינימום חצי שנה
	"קנביס רפואי T3/C15 CBD"	3% (0.5% - 5.5%)	15% (11% - 19%)	0% (Up to 1.5%)	מינימום חצי שנה
	"קנביס רפואי T5/C10 CBD"	5% (2.5% - 5.7%)	10% (6% - 14%)	0% (Up to 1.5%)	מינימום חצי שנה
THC/CBD Balanced	"קנביס רפואי T10/C10"	10% (6% - 14%)	10% (6% - 14%)	0% (Up to 1.5%)	מינימום חצי שנה
	"קנביס רפואי T5/C5"	5% (1% - 9%)	5% (1% - 9%)	0% (Up to 1.5%)	מינימום חצי שנה
THC Rich	"קנביס רפואי סאטיבה T10/C2 מקור/אופי של זני Sativa"	10% (6% - 14%)	2% (0% - 8.3%)	0% (Up to 1.5%)	מינימום חצי שנה
	"קנביס רפואי אינדיקה T10/C2 מקור/אופי של זני Indica"	10% (6% - 14%)	2% (0% - 8.3%)	0% (Up to 1.5%)	מינימום חצי שנה
	"קנביס רפואי סאטיבה T15/C3 מקור/אופי של זני Sativa"	15% (11% - 19%)	3% (0% - 5.5%)	0% (Up to 1.5%)	מינימום חצי שנה
	"קנביס רפואי אינדיקה T15/C3 מקור/אופי של זני Indica"	15% (11% - 19%)	3% (0% - 5.5%)	0% (Up to 1.5%)	מינימום חצי שנה
	"קנביס רפואי סאטיבה T20/C4 מקור/אופי של זני Sativa"	20% (16% - 24%)	4% (0% - 7%)	0% (Up to 1.5%)	מינימום חצי שנה
	"קנביס רפואי אינדיקה T20/C4 מקור/אופי של זני Indica"	20% (16% - 24%)	4% (0% - 7%)	0% (Up to 1.5%)	מינימום חצי שנה



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

”שמן קנביס רפואי IMC-Medical Grade”:

”שמן קנביס רפואי IMC-Medical Grade”					
Exp.	CBN	CBD	THC	קטגוריה	קבוצה
מינימום חצי שנה	0% (Up to 1.5%)	24% (28% - 20%)	0% (5%.0 - 0.0%)	”שמן קנביס רפואי T0 C24 CBD”	CBD Rich
מינימום חצי שנה	0% (Up to 1.5%)	20% (24% - 16%)	1% (5%.2 - 0.0%)	”שמן קנביס רפואי CBD ”T1/C20	
מינימום חצי שנה	0% (Up to 1.5%)	15% (19% - 11%)	3% (5%.5 - 0.5%)	”שמן קנביס רפואי CBD ”T3/C15	
מינימום חצי שנה	0% (Up to 1.5%)	10% (14% - 6%)	5% (5%.7 - 2.5%)	”שמן קנביס רפואי CBD ”T5/C10	
מינימום חצי שנה	0% (Up to 1.5%)	10% (14% - 6%)	10% (14% - 6%)	”שמן קנביס רפואי T10/C10”	THC/CBD Balanced
מינימום חצי שנה	0% (Up to 1.5%)	5% (9% - 1%)	5% (9% - 1%)	”קנביס רפואי T5/C5”	
מינימום חצי שנה	0% (Up to 1.5%)	2% (8%.3 - 0%)	10% (14% - 6%)	”שמן קנביס רפואי T10/C2”	THC Rich
מינימום חצי שנה	0% (Up to 1.5%)	3% (5%.5 - 0%)	15% (19% - 11%)	”שמן קנביס רפואי T15/C3”	
מינימום חצי שנה	0% (Up to 1.5%)	4% (7% - 0%)	20% (24% - 16%)	”שמן קנביס רפואי T20/C4”	



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

“עוגיות קנביס רפואי IMC-Medical Grade” (לילדים בלבד):					
Exp.	CBN	CBD	THC	קטגוריה	קבוצה
מינימום חצי שנה	0% (Up to 1.5%)	24% (28% - 20%)	0% (5%.0 - 0.0%)	“עוגיות קנביס רפואי CBD T0 C24”	CBD Rich
מינימום חצי שנה	0% (Up to 1.5%)	20% (24% - 16%)	1% (5%.2 - 0.0%)	“עוגיות קנביס רפואי CBD T1/C20”	CBD/THC Balanced
מינימום חצי שנה	0% (Up to 1.5%)	15% (19% - 11%)	3% (- 0.5%) (5.5%)	“עוגיות קנביס רפואי CBD T3/C15”	
מינימום חצי שנה	0% (Up to 1.5%)	10% (14% - 6%)	5% (5%.7 - 2.5%)	“עוגיות קנביס רפואי CBD T5/C10”	
מינימום חצי שנה	0% (Up to 1.5%)	10% (14% - 6%)	10% (14% - 6%)	“עוגיות קנביס רפואי T10/C10”	THC Rich
מינימום חצי שנה	0% (Up to 1.5%)	5% (%9 - 1%)	5% (%9 - 1%)	“קנביס רפואי T5/C5”	
מינימום חצי שנה	0% (Up to 1.5%)	2% (8%.3 - 0%)	10% (14% - 6%)	“עוגיות קנביס רפואי T10/C2”	

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) *



תאריך: יולי 2016	מספר הנוהל: 154	עדכון 3: מאי 2019	עמוד 64 מתוך 153
------------------	-----------------	-------------------	------------------

*** 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 ושכילתי 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 ושכילתי הדברים, אני רואה מקום להמשיך אישור ייצור העוגיות, ובכפוף לחרגי שצינתי 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:

- המוצרים יארזו 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).

תאריך: יולי 2016	מספר הנוהל: 154	עדכון 3: מאי 2019	עמוד 65 מתוך 153
------------------	-----------------	-------------------	------------------

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 שיכון 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 פוטנטיות 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

תאריך: יולי 2016	מספר הנוהל: 154	עדכון 3: מאי 2019	עמוד 66 מתוך 153
------------------	-----------------	-------------------	------------------

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 בפוטנציאל 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 לתגובה 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 לטיפוליים 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 ההמשכי המומלץ.

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

תאריך: יולי 2016	מספר הנוהל: 154	עדכון 3: מאי 2019	עמוד 67 מתוך 153
------------------	-----------------	-------------------	------------------

סעיף התוויה בנוהל	פרטי התוויה ע"פ נוהל 106	מוצר מומלץ להתחלת הטיפול	נתיב E.P מדורג להמשך הטיפול המומלץ
3.2.1	למטופלים במחלה אונקולוגית פעילה, או בעת טיפול אנטיאופלסטי פעיל לצורך הקלה בתסמיני המחלה הפעילה או בתופעות הלוואי של הטיפול הפעיל כאמור מטה: • תופעות לוואי של טיפול אנטיאופלסטי פעיל. • טיפול אנטיאופלסטי: כימותרפיה, אימונותרפיה, הקרנות. • כאבים משניים למחלה האונקולוגית או לטיפול בה, לאחר ניסיון טיפולי משמעותי בתרופות מקובלות. • חוסר תיאבון, בחילות והקאות כתוצאה מהמחלה או מהטיפול.	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 ומוכחת (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 נוירופאתי ממקור אורגני ברור	T10/C10	מוצרי "THC-rich" להקלה מיידיית 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 (Cahexia - מעל 10% אובדן של משקל גוף) לצורך שיפור תיאבון 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)	T10/C10	מוצרי "THC-rich"

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

תאריך: יולי 2016	מספר הנוהל: 154	עדכון 3: מאי 2019	עמוד 68 מתוך 153
------------------	-----------------	-------------------	------------------

3.2.5.2	מטופלים המאובחנים בפרקינסון, המטופלים במשך שנה לפחות בטיפול אנטיפרנקסוני, הסובלים מכאב (כאב כרוני או כאב הנגרם מהריגדיות) אשר לא הגיבו לטיפול מקובל בכאב.	T10/C2	מוצרי "THC-rich" ל- T10/C10 ל- T15/C3 ל- T20/C4	ל- T15/C3 או ל- T10/C2 ל- T20/C4 במידת הצורך שילוב מוצרי "CBD-rich" להקלה במצבים ספזמואדים.
3.2.5.3	מטופלים בגירים המאובחנים בתסמונת טוראט, הסובלים מהפרעה תפקודית משמעותית בחיי היומיום אשר לא הגיבו לטיפולים מקובלים.	T10/C2	מוצרי "THC-rich" ל- T10/C10 ל- T15/C3 ל- T20/C4	
3.2.5.4	מטופלים בגירים חולי אפילפסיה	T1/C20	ל- T0/C24 כאשר במידת הצורך ניתן לשלב או לכונן את הטיפול למוצרים המכילים ריכוז THC מעט גבוה יותר כגון: T5/C10 או T3/C15	
3.2.5.5	מטופלים קטנים הסובלים מאפילפסיה קשה בלתי נשלטת	T0/C24	מוצר T1/C20 במידת הצורך ניתן לשלב טיפול במוצר המכיל ריכוז THC מעט גבוה יותר כגון: T3/C15	
3.2.6	מטופלים סופניים (תוחלת חיים צפויה של חצי שנה).	T10/C10	מוצרי "THC-rich" ל- T15/C3 או ל- T10/C2 ל- T20/C4	
3.2.7	מטופלים בגירים המאובחנים בהפרעת דחק בתר-חבלתית (PTSD)	T10/C10 או T10/C2	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	

תאריך: יולי 2016	מספר הנוהל: 154	עדכון 3: מאי 2019	עמוד 69 מתוך 153
------------------	-----------------	-------------------	------------------

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 שאיפת 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 ובכבד.
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.

תאריך: יולי 2016	מספר הנוהל: 154	עדכון 3: מאי 2019	עמוד 70 מתוך 153
------------------	-----------------	-------------------	------------------

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 "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, 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.

תאריך: יולי 2016	מספר הנוהל: 154	עדכון 3: מאי 2019	עמוד 71 מתוך 153
------------------	-----------------	-------------------	------------------

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

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, כריכוז 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 72 מתוך 153	עדכון 3: מאי 2019	מספר הנוהל: 154	תאריך: יולי 2016
------------------	-------------------	-----------------	------------------

12- התאמת כמות הקנביס החודשית למטופל

מבוא

בעשור האחרון מתגבשת נטייה הולכת וגוברת בעולם הפרמקולוגיה הקלינית להמליץ לחולה על משטר מינון תרופתי מושכל המותאם לנתוניו הביולוגיים והקליניים. הצורך באינדיבידואליזציה של משטר המינון הינו פרי התפתחויות מדעיות וקליניות המצביעות על שונות (variability) משמעותית בין הפרטים השונים באוכלוסייה, שמקורה בתרומתם של מספר פקטורים, שהעיקריים ביניהם הם:

א. הפולימורפיזם של המטען הגנטי של הפרט אשר מכתב את:

1. א. פעילות האנזימים המטבוליים של התרופות השונות.

2. א. פעילות הנשאים הביולוגיים (carriers) וחלבוני ה-MDR (multi-drug resistance) המשפיעים על הזמינות הביולוגית ועמידות הגוף לפעילות התרופות השונות.

3. א. פעילות הרצפטורים באתרי הפעולה השונים ובכלל זה החלבונים המעורבים בקסקדה הביוכימית המובילה ליצירת האפקט של התרופה.

ב. הנתונים הפתו-פיזיולוגיים של החולה ובכלל זה מחלות הרקע כרוניות (בעיקר, מחלות קרדיו-וסקולריות, יתר לחץ-דם, סכרת, תפקודי כבד והפרעות פסיכוטיות).

ג. הנתונים הדמוגרפיים, ובכלל זה הגיל, המין, משקל הגוף וה-BMI.

ד. הנתונים הסביבתיים כגון תזונה ואורח חיים.

למרות הגידול המרשים ביידע ובהבנת המנגנונים הפיזיולוגיים והפרמקולוגיים של התרכובות הקנבינואידיות של עשור השנים האחרונות, עדיין רחוקים אנו מקביעת קווים מנחים, מבוססי עובדות (evidence-based), לקביעת משטר מינון תרופתי מושכל בקנאבינואידים בהתוויות הקליניות השונות. מדיניות המדיקאליזציה של קנאביס שנקבעה במדינות מערביות רבות, ובכלל זה בישראל, פתחה חלון הזדמנויות חשוב לאיסוף מידע לגבי מטופלים ודפוסי צריכת הקנאביס שלהם. למרבה הצער, בסיס מידע זה סובל ממספר מגבלות מהותיות:

א. רובו המכריע של מידע זה הינו אמפירי ואינו מבוסס על מחקרים מדעיים וקליניים מבוקרים על פי כללי ההתנהלות של מחקרים פרמצויטיים קליניים.

תאריך: יולי 2016	מספר הנוהל: 154	עדכון 3: מאי 2019	עמוד 73 מתוך 153
------------------	-----------------	-------------------	------------------

ב. רוב הקנביס הרפואי הנצרך על ידי החולים אינו מיוצר לרוב בתנאי ייצור נאותים (GMP) ואין נתונים לגבי ההרכב האיכותני והכמותי של התרכובות הקנאבינואידיות השונות, ובכלל זה ריכוז ה- Δ^9 -THC וה- Δ^9 -CBD. יתרה מכך, גודל המנה (dose) של החומר הפעיל שהחולה צורך בעישון אינה ידועה ואינה מבוקרת בשל העובדה שחלק מהחומר הפעיל הרלוונטי מתפרק בחום (הטמפרטורה בנקודת בעירת הסיגריה מגיעה ל- $700-800^\circ\text{C}$) וחלקו האחר נפלט לסביבה בין השאיפות (side stream). יתרה מכך, השאיפות אינן אחידות מבחינת נפחן, עומקן ומשך החזקתן בראות, גורמים המשפיעים על הזמינות הביולוגית של החומרים הפעילים בעישון.

ג. גודל המנה של החומר הפעיל במתן פומי בצורת שמן, ברוב המקרים, אינה ידועה ואינה מבוקרת. זאת, בנוסף לעובדה שהספיגה במעי, ה- $\text{first-pass metabolism}$ ומכאן גם הזמינות הביולוגית - אינם יציבים ובלתי צפויים.

אי-אפשר לקבוע משטר מינון לקנאביס רפואי מבלי להגדיר מראש את דרך המתן (route of administration). הניסיון הקליני בשטח מלמד כי רוב המטופלים נוטלים קנאביס רפואי בהתוויה של כאב ודרך המתן השכיחה ביותר הינה דרך מערכת הנשימה. בדרך זו, הספיגה למחזור הדם הינה מהירה מאד והמטופלים משיגים את האפקט האנלגטי "כאן ועכשיו". בשנים האחרונות, תפס המחקר והפיתוח בתחום תאוצה במטרה להציע פתרונות טכנולוגיים שיעמידו את הטיפול הקנאביס רפואי קרוב ככל האפשר לרמת איכות פרמצויטית מקובלת בעולם המערבי. רק כך, ניתן יהיה לבנות את הבסיס הפרמקולוגי לניסוח קווים מנחים קליניים (Clinical guidelines) להתוויית משטר מינון מושכל. הדגש בפיתוח הינו עמידה בדרישות הכוללות בין היתר:

א. מינון מדוד של הקנאבינואידים הפעילים בתכשיר, מסומן על האריזה, העונה על הדרישות הרגולטוריות המקובלות בעולם הפארמה.

ב. אחידות המנה ואחידות פיזור גודל חלקיקי החומר הפעיל ממנה למנה על מנת להבטיח עמידה בדרישות הרגולציה של אירופה וארה"ב.

ג. פלטפורמה לאינהלציה העומדת בדרישות האיכות הרגולטוריות של medical device

העלאת רמת הבטיחות של הטיפול בקנביס רפואי במטרה למזער חשיפה לחומרים טוקסיים ומסרטנים המלווים את תהליך האינהלציה.

הרקע הקליני לקביעת משטר מינון מושכל של מוצרי קנביס רפואי

הניסיון הקליני בשטח עד כה מלמד כי המטופל בקנביס רפואי מקבל בדרך כלל מנה התחלתית ממוצעת של כ- 20 גרם קנאביס לחודש, בצורה של תפרחות או שמן. בהמשך, הצריכה החודשית עולה בהדרגה, בתוך כשנתיים, ל-40 גרם בממוצע ואף יותר. גידול זה מיוחס גם (אך לא רק) להתפתחות של tolerance.

תאריך: יולי 2016	מספר הנוהל: 154	עדכון 3: מאי 2019	עמוד 74 מתוך 153
------------------	-----------------	-------------------	------------------

האמנם צריכת קנביס במינונים אלה מבטאת את היעילות התרופתית הטובה ביותר במינונים תופעות לוואי? בניסוי קליני randomized, double-blind, placebo-controlled, 4-period crossover של מתן קנאביס בעישון להרגעת כאבים נוירופתיים כרוניים עמידים לטיפול אנלגטי קונבנציונאלי (Ware, 2010). בניסוי השתתפו 21 חולים אשר עישנו, באמצעות מקטרת, ב- 4 ססיות שונות: מינון קנאביס "גבוה" (25 mg; 9.4% THC; 2.35 mg THC), מינון "בינוני" (25 mg; 6% THC; 1.5 mg THC), מינון "נמוך" (25 mg; 2.5% THC; 0.625 mg THC) ופלצבו. בכל ססיה, נמשך הטיפול 5 ימים, 3 פעמים ביום (מנה יומית של 0, 1.87, 4.5, ו- 7.05 מ"ג THC) עם פרק זמן של 9 ימים ל- washout בין ססיה אחת לשנייה. הממצאים העלו הפחתה משמעותית של עצמת הכאב הנוירופתי במינון הגבוה (7.05 מ"ג ליום) בהשוואה לפלצבו (5.4 ± 1.7 לעומת 6.1 ± 1.6 VAS, בהתאמה). בנוסף, חל שיפור של השינה ומצב הרוח. תופעות הלוואי היו הפיכות ונסבלות במינון הגבוה (כאבי ראש, יובש בעיניים, סחרחורת, קהות חושים ושיעול). במינון הבינוני והנמוך לא נמצאו הבדלים משמעותיים בדירוג עוצמת הכאב בהשוואה לפלצבו. מסקנת החוקרים הייתה שמינון יומי של 7.05 מ"ג THC בעישון מחולק ל- 3 מנות במשך 5 ימים הוא בטוח ויעיל להפחתת כאבים נוירופתיים עיקשים. 7.05 מ"ג THC ליום הוא שווה ערך לצריכה חודשית של 1.06 גרם קנאביס T20C4 או 1.41 גרם קנאביס T15C3 או 2.11 גרם קנאביס T10C2.

בניסוי קליני "proof of concept" pilot study 6-day נחקרה צורת מתן קנאביס באינהלציה בשתי אופנים שונים: בעישון ובנידוף (vaping) ונערכה בדיקה השוואתית ביניהם (Abrams, 2007). בניסוי השתתפו 18 מתנדבים בריאים, צרכני קנאביס פעילים אשר נחשפו לקנאביס ב- 3 ריכוזי THC שונים (1.7, 3.4, 6.8%) במשך 6 ימים: בכל יום הם קיבלו מנת קנאביס אחת בריכוז שונה ובדרך מתן שונה. הם קיבלו סיגריות סטנדרטיות המכילות 900 מ"ג קנאביס, כל אחת בריכוז שונה. כל סיגריה נחלקה ל- 2 חצאים. חצי אחד לעישון והשני לנידוף ב- volcano. מינון הקנאביס ה"גבוה" ליום הכיל 450mg; 6.8% THC; 30.6mg THC, מינון "בינוני", 450mg; 3.4% THC; 15.3mg THC, ומינון "נמוך" 450mg; 1.7% THC; 7.65 mg THC. הממצאים העלו דפוס פרמקוקינטי דומה מאד ללא הבדלים משמעותיים ב- $AUC_{0 \text{ to } 6hr}$ וב- C_{max} בין שתי דרכי המתן עבור אותה תכולת THC בקנאביס. לא נצפו תופעות לוואי משמעותיות ראויות לציון למעט תחושת אאופוריה שהתגברה עם העלייה במינון ה- THC. המינון היומי הנמוך ביותר שניתן היה, כאמור, 7.65 מ"ג THC - שווה ערך לצריכה חודשית של 1.15 גרם קנאביס T20C4 או 1.53 גרם קנאביס T15C3 או 2.30 גרם קנאביס T10C2.

בניסוי קליני אחר randomized, double-blind, placebo-controlled, 3-period crossover והיעילות של מתן קנאביס בעישון להרגעת כאבים נוירופתיים (Wilsey, 2008). בניסוי השתתפו 38 חולים אשר עשנו

תאריך: יולי 2016	מספר הנוהל: 154	עדכון 3: מאי 2019	עמוד 75 מתוך 153
------------------	-----------------	-------------------	------------------

סיגריות ב- 3 ססיות שונות: מינון קנאביס "גבוה" (7.0% THC) מינון "נמוך" (3.5% THC), ופלצבו. בתחילת כל ססיה, קיבל כל חולה 2 שאיפות סיגריות בתוספת 3 שאיפות בתום שעה ו- 4 שאיפות נוספות בתום שתיים (9 שאיפות במצטבר). הניסוי הסתיים בתום 6 שעות. פרק זמן ל- washout בין ססיה אחת לשנייה נמשך 7.8 ± 3.4 ימים. אין נתונים המתייחסים לכמות הקנאביס בסיגריות ולמספר השאיפות לסיגריות. אולם מאחר והמדובר בסיגריות תקניות של NIDA, אזי סביר להניח כי המשקל הממוצע של הקנאביס בסיגריות הוא כ- 800 מ"ג ומספר השאיפות הוא 12. על בסיס הנחות אלה ניתן להעריך כי בכל שאיפה מהסיגריות (puff) נצרכו 67 מ"ג קנאביס. לפיכך, במהלך הססיה של המינון "הנמוך" (3.5% THC) נצרכו בתחילת הניסוי, בתום השעה הראשונה והשלישית 134, 201 ו- 268 מ"ג קנאביס המכילים 4.69, 7.04 ו- 9.38 מ"ג THC, בהתאמה. במהלך הססיה של המינון "הגבוה" (7.0% THC) נצרכו בתחילת הניסוי, בתום השעה הראשונה והשלישית 134, 201 ו- 268 מ"ג קנאביס המכילים 9.38, 14.08 ו- 18.76 מ"ג THC, בהתאמה. הממצאים העלו הפחתה משמעותית של עצמת הכאב בין הפלצבו לבין הטיפול בקנאביס (ירידה של ערכי ה- VAS pain intensity מ- 55 ל- 30), אולם לא היו הבדלים משמעותיים בערכי ה- VAS בין המינון "הגבוה" למינון "הנמוך" בכל אחת מנקודות המדידה. תופעות לוואי פסיכו-אקטיביות היו מנימצויות ונסבלות, עם מספר השפעות קוגניטיביות חריפות, בעיקר של הזיכרון במינון "הגבוה".

תופעת ה- "ceiling effect" שנצפתה בניסוי קליני זה, לפיה עקומות מנה-תגובה של האפקט האנלגטי היו חופפות בין מינון הקנאביס "הגבוה" למינון "הנמוך", הביאה את החוקרים לבצע ניסוי קליני נוסף במינוני THC נמוכים עוד יותר במטרה להגדיר את גבולות ה- "ceiling effect" של ה- THC על הכאב (Wilsey 2013). אף ניסוי זה היה randomized, double-blind, placebo-controlled, 3-period crossover שבו נבדקו הבטיחות והיעילות של מתן קנאביס להרגעת כאבים נוירופתיים. בניסוי השתתפו 39 חולים ששאפו THC מקנאביס באידי באמצעות Volcano מבלון שנפחו 8 ליטר ב- 3 ססיות שונות: מינון קנאביס "בינוני" (800 mg cannabis; 3.53% THC), מינון "נמוך" (800 mg cannabis; 1.29% THC), ופלצבו. בתחילת כל ססיה, קיבל כל חולה 4 שאיפות מהבלון ו- 4-8 שאיפות נוספות בתום השעה השנייה על פי צרכי החולה בטיטראציה (עד 12 שאיפות במצטבר). הניסוי הסתיים בתום 5 שעות. פרק זמן ל- washout בין ססיה אחת לשנייה נמשך 7.0 ± 1.8 ימים. בלון Volcano מתאים בממוצע ל- 20 שאיפות לפיכך, במהלך הססיה של המינון "הנמוך" (1.29% THC) נצרכו במצטבר עד 480 מ"ג קנאביס המכילים עד 6.19 מ"ג THC. במהלך הססיה של המינון "הבינוני" (3.53% THC) נצרכו במצטבר עד 480 מ"ג קנאביס המכילים עד 16.95 מ"ג THC. ממצאי ניסוי קליני זה הראו כי ל-10 מתוך 38 חולים (26%) שהיו חשופים לפלצבו הייתה ירידה של לפחות 30% בעצמת הכאב, זאת בהשוואה ל- 21 מתוך 37 חולים (57%) שקיבלו את המינון "הנמוך" ו- 26 מתוך 36 חולים (61%) שקיבלו את המינון "הבינוני". כלומר: נתקבלה הפחתה משמעותית של עצמת הכאב בין הפלצבו לבין הטיפול בקנאביס ($p=0.0069$ בין הפלצבו למינון "הנמוך" ו- $p=0.0023$ בין הפלצבו למינון "הבינוני"). מעניין לציין

תאריך: יולי 2016	מספר הנוהל: 154	עדכון 3: מאי 2019	עמוד 76 מתוך 153
------------------	-----------------	-------------------	------------------

כי לא היו הבדלים משמעותיים בערכי ה- VAS לכאב בין המינון "הבינוני" למינון "הנמוך" של קנאביס בכל אחת מנקודות המדידה ($p=0.7$). מדד ה- NNT (Number to be treated) הצביע על תופעה דומה. ה- NNT למינון "הנמוך" בהשוואה לפלצבו היה 3.2 וזה של המינון "הבינוני" ביחס לפלצבו היה 2.9. תופעות לוואי פסיכוטומימטיות וקוגניטיביות היו מנימאליות, נסבלות והפיכות בתוך פרק זמן קצר.

מסקנות החוקרים מצירוף שני ניסויים קליניים אלה היו:

- מינונים נמוכים של THC משפרים משמעותית את הכאב הנוירופתי.
- לאנלגזיה המושגת מ- THC יש "ceiling effect". העלאת מינוני ה- THC אינה מגבירה בהכרח את האפקט האנלגטי אולם מחמירה את תופעות הלוואי הלא-רצויות.

אפקט האנלגטי משמעותי, בין המינון "הנמוך" של 6.19 מ"ג THC לבין הפלצבו, נשאר יציב בין נקודת הזמן של 4 שעות ($p=0.0004$) לזו של 5 שעות ($p=0.0018$) מועד בו, כאמור, הסתיים הניסוי. בראייה שמרנית, לצורך שמירה על אפקט אנלגטי משמעותי לאורך כל היממה אין זה יעיל להסתפק במתן 2 מנות קנאביס בתוך פרק זמן של 2 שעות. נכון יותר לתת 6 מנות ולרווח אותן לאורך כל היממה. הדבר מעמיד את המינון היומי על 18.5 מ"ג THC שהוא שווה ערך לצריכה חודשית של- 2.77 גרם קנאביס T20C4 או 3.70 גרם קנאביס T15C3 או 5.54 גרם קנאביס T10C2.

בניסוי קליני אחר randomized, double-blind, placebo-controlled, 4-period crossover נבדקו הבטיחות והיעילות של מתן קנאביס להרגעת כאבים נוירופתיים היקפיים על רקע סכרתי עיקשים לטיפול (Wallace, 2015). בניסוי השתתפו 16 חולים ששאפו THC מקנאביס באידי באמצעות Volcano ב- 4 ססיות שונות: מינון קנאביס "נמוך" (400mg cannabis; 1% THC; 4mg THC), "בינוני" (400mg cannabis; 4%THC; 16mg THC), ו- "גבוה" (400mg cannabis; 7%THC; 28mg THC) ופלצבו. בכל ססיה, קיבל החולה 4 שאיפות עוקבות מבלון Volcano בעל תכולה ממוצעת של 20 שאיפות (0.8, 3.2 ו- 5.6 מ"ג THC לססיה). הניסוי נמשך 4 שעות. פרק זמן washout בין ססיה אחת לשנייה נמשך שבועיים. הממצאים בניסוי זה מצביעים על הפחתה משמעותית בכאב הספונטני בקבוצות המטופלים בקנאביס לעומת קבוצת הפלצבו. באופן ספציפי, בהשוואה לפלצבו, עצמת הכאב הממוצעת במינון "הנמוך", "הבינוני" ו"הגבוה" ירדה ב- 0.44 ($p=0.031$), 0.42 ($p=0.04$) ו- 1.20 נקודות VAS ($p<0.001$), בהתאמה. לא נמצא הבדל משמעותי בין קבוצת המינון "הנמוך" לקבוצת המינון ה- "הבינוני". נמצא הבדל משמעותי בין הירידה בעוצמת הכאב במינון ה"גבוה" לבין המינון ה"נמוך" וה"בינוני" ($p<0.001$). הירידה בעוצמת הכאב היתה ב-פאזית. ב- 30 הדקות הראשונות הירידה הייתה תלולה (2, 2.4, 2.2 ו- 3.2 יחידות VAS) ולאחר מכן היא הלכה והתמתנה עד תום הניסוי (4 שעות). תבנית אנלגטית דומה התקבלה גם במדידת כאב (evoked pain) מתעורר הן בעקבות חבטה קלה באמצעות foam brush והן בדקירה עדינה באמצעות מחט דקה בכף הרגל. תופעות

תאריך: יולי 2016	מספר הנוהל: 154	עדכון 3: מאי 2019	עמוד 77 מתוך 153
------------------	-----------------	-------------------	------------------

לוואי פסיכו-אקטיביות (אאופוריה וישנוניות) היו שכיחות יותר ובולטות בקבוצת המינון ה"גבוה" בהשוואה לפלצבו. נצפתה ירידה קלה בתפקוד הקוגניטיבי (קשב וזיכרון עבודה קצר טווח) במינון "הגבוה", ובאולם היא לא חרגה מהתחום התחתון של הנורמה.

כאמור, המינונים "הנמוך" ו"הבינוני" גרמו לאפקט אנלגטי משמעותי סטטיסטית בהשוואה לפלצבו אולם עוצמתו הייתה נמוכה (ירידה של 0.44 ו- 0.42 יחידות VAS, בהתאמה). בראייה שמרנית, לצורך שמירה על אפקט אנלגטי בעל משמעות קלינית לאורך כל היממה יש צורך לתת 6 מנות מהמינון ה"גבוה" של 5.6 מ"ג למנה ולרווח אותן על פני כל היממה (מנת אחזקה יומית של 33.6 מ"ג THC). מנה זו היא שווה ערך לצריכה חודשית של 04.5 גרם קנאביס T20C4 או 6.72 גרם קנאביס T15C3 או 10.18 גרם קנאביס T10C2.

בניסוי קליני ב- Metered-dose inhaler (MDI) נבדקה הפרמקוקינטיקה, היעילות והבטיחות הטיפולית במתן מינון נמוך של קנאביס רפואי באינהלציה למטופלים הסובלים מכאב נוירופטי כרוני (Eisenberg, 2014). בניסוי פתוח השתתפו 8 חולים מטופלים במרפאת כאב אשר קיבלו מנה חד פעמית של 1.5 מ"ג THC מתוך מנה של 15.1 ± 0.1 מ"ג קנאביס רפואי בריכוז THC של 19.9%. ריכוז ה-THC בדם הגיע לשיא של 38 ± 10 ננוגרם למ"ל פלסמה בתוך 3 ± 1 דקות. בתוך 20 דקות נמדדה ירידה משמעותית של VAS לכאב של 3.5 נקודות אשר חזרה לערך הבסיס בתוך 90 דקות. תופעות לוואי ספיכוטומימטיות היו מינימאליות, נסבלות וחלפו תוך פרק זמן קצר, כצפוי מחשיפה למינונים נמוכים.

בראייה שמרנית, לצורך שמירה על אפקט אנלגטי בעל משמעות קלינית לאורך כל היממה, נתחיל עם מינון נמוך של 1.5 מ"ג THC ביום ונעשה אינדיבידואליזציה של משטר המינון היומי ועד למינון מקסימאלי של 5 מ"ג מחולק ל- 6 מנות לאורך היממה. כל מנה מכילה קנאביס בכמות קבועה של 15 מ"ג בריכוז של 20% ללא תלות בכמות ה-THC הנדרשת. מנה יומית זו היא שווה ערך לצריכה חודשית של 2.5 גרם קנאביס T20C4 או 3.3 גרם קנאביס T15C3 או 5.0 גרם קנאביס T10C2.

בניסוי קליני מורחב randomized, double-blind, placebo-controlled, 3-period crossover נבדקו שוב הבטיחות והיעילות של מתן קנאביס להרגעת כאבים נוירופטיים במתן מינונים נמוכים של THC באמצעות MDI (Eisenberg, 2019, to be publish). בניסוי השתתפו 23 חולים ששאפו THC ב- 3 ססיות שונות: מינון קנאביס "נמוך מאד" (0.5 מ"ג THC), "נמוך" (1.0 מ"ג THC) ופלצבו. הניסוי נמשך 4 שעות. פרק זמן ל- washout בין ססיה אחת לשנייה נמשך לפחות שבוע. הממצאים הפרמקוקינטיים הראו כי הכפלת מינון ה-THC הכפילה את ה- Cmax (ממוצע $\pm$ SEM של 14.30 ± 1.65 ל- 33.8 ± 5.49 ננוגרם/מ"ל פלזמה) וה- AUC_(0 to infinite) – עלה מ-

תאריך: יולי 2016	מספר הנוהל: 154	עדכון 3: מאי 2019	עמוד 78 מתוך 153
------------------	-----------------	-------------------	------------------

31±300 ל- 71±769. חלה הפחתה משמעותית בעצמת בכאב הספונטני, תלוי מנין, בהשוואה לפלצבו. נמצא הבדל משמעותי בין הירידה בעוצמת הכאב במנין ה"הנמוך מאד" לבין המנין ה"נמוך". הירידה בעוצמת הכאב היתה בי-פאזית. במנין של 0.5 מ"ג THC, ב- 30 הדקות הראשונות הייתה ירידה תלולה של 1.8 יחידות VAS ביחס ל-baseline ונשארה יציבה עד תום המדידות (1.7 יחידות VAS אחרי 150 דקות). במנין של 1.0 מ"ג THC, ב- 15 הדקות הראשונות הייתה ירידה תלולה של 2.6 יחידות VAS ביחס ל-baseline, הגיעה לשיא של 3.0 יחידות VAS אחרי 30 דקות ונשארה פחות או יותר יציבה עד תום המדידות (2.7 יחידות VAS אחרי 150 דקות). תופעות הלוואי הפסיכוטומימטיות והקרדיווסקולריות היו קלות והפיכות ואף מטופל לא נזקק לטיפול רפואי. ממצאי המבחנים הקוגניטיביים הראו שבאינהלציה של המינונים שניתנו (0.25 ו- 0.50 מ"ג THC), לא נצפתה עדות לפגיעה בתפקודים קוגניטיביים של המטופלים.

כאמור, האפקט האנלגטי היה תלוי מנין. בראייה שמרנית, לצורך שמירה על אפקט אנלגטי בעל משמעות קלינית לאורך כל היממה, נתחיל עם 0.25 מ"ג THC פעמיים ביום ונעשה אינדיבידואליזציה של משטר המנין היומי ועד למנין מקסימאלי של 5 מ"ג מחולק ל- 6 מנות לאורך היממה. כל מנה מכילה קנאביס בכמות קבועה של 15 מ"ג בריכוז של 20% ללא תלות בכמות ה- THC הנדרשת. מנה יומית זו היא שווה ערך לצריכה חודשית של- 5.2 גרם קנאביס T20C4 או 3.3 גרם קנאביס T15C3 או 5.0 גרם קנאביס T10C2.

הטבלה מסכמת את נתוני הניסויים הקליניים המתוארים לעיל.

המחקר	מספר מטופלים	דרך מתן	מינון THC (מ"ג/יום)
Ware, 2010	21	עישון	7.1
Abrams, 2007	18	Volcano	7.7
Wilsey 2008, 2013	39	Volcano	18.5
Wallace, 2015	16	Volcano	33.6
Eisenberg, 2014, 2019*	8	MDI	5.0

תאריך: יולי 2016	מספר הנוהל: 154	עדכון 3: מאי 2019	עמוד 79 מתוך 153
------------------	-----------------	-------------------	------------------

ההשפעה האנלגטית של הקנאביס המוצגת במחקרים קליניים אלה עולה בקנה אחד עם אלה שפורסמו במחקרים קליניים אחרים (Abrams, 2007a; Abrams 2007b; Ellis 2009).

צורות צריכה של קנאביס במתן שאיפתי ואפשרויות השפעתן על המינון

א. עישון:

למרות העובדה שדרך מתן זו אינה עומדת באף אחד מהקריטריונים המפורטים לעיל, היא השכיחה ביותר עד כה (Hazekamp 2013). זאת משום שהיא זמינה, הספיגה של החומרים הפעילים מהירה מאוד, השפעתה כמעט מיידית והיא מאפשרת למעשנים כרוניים לעשות, ברמה כזו או אחרת, אינדיבידואליזציה של משטר המינון (Huestis 2007). בהערכה גסה, בעישון, כ- 40% מכמות ה-THC הולכת לאיבוד בפירוק טרמי וב-side stream (Carter, 2004) ורק פרקציה מירבית של 27% מכמות ה-THC השיורית נתונה לספיגה מהריאות למחזור הדם (Herming, 1986). יתרה מכך, הזמינות הביולוגית תלויה במידה רבה בדפוס העישון, כאשר במעשנים כרוניים היא גבוהה יותר בהשוואה למזדמנים. הזמינות הביולוגית בעישון של THC לדוגמא, משתנה בין מטופלים שונים בטווח של 6-56% (Grotenhermen 2003). משום כך, יש הסכמה רחבה כי העישון אינו מאפשר התוויית משטר מינון מושכל והוא אף כרוך בחשיפה כרונית של המטופל לחומרים טוקסיים לנזקים בריאותיים ניכרים (קרצינוגנים, נשימתיים, קרדיו-וסקולריים). משום כך הגדיר משרד הבריאות יעד לבטל בהדרגה את אופציית העישון של הקנאביס הרפואי ככל שהטכנולוגיות החלופיות תבשלנה ותהיינה זמינות. מדיניות זו, עונה בקנה אחד עם המלצת The Institute of Medicine האמריקני עוד מ-1999 לפיה:

“Because of the health risks associated with smoking, smoked cannabis should generally not be recommended for long-term medical use. Nonetheless, for certain patients, such as the terminally ill or those with debilitating symptoms, the long-term risks are not of great concern” (IOM, 1999).

ב. נידוף באמצעות vaporizers:

נידוף משמעו חימום הקנאביס לטמפרטורה מתחת לסף השריפה של החומר האורגני ($>230^{\circ}\text{C}$). בתנאים אלה ה-THC, CBD וקנבינואידים אחרים מתנדפים ומתפזרים בפאזה הגאזית בצורה של חלקיקי אירוזול זעירים ונשימים. בנוסף, מתרחשת דה-קרבוקסילציה כמעט מלאה של החומצות הקנבינואידיות (THCA, CBDA ואחרים) ושפעולן הפרמקולוגי (96.6% ל-THC ו-96.8% ל-CBD). טכנולוגיה זו הצעידה את ה-vaporizers צעד גדול קדימה בהשוואה לעישון בכך שהיא מיזערה מאוד את יצירתן ופליטתן של תרכובות טוקסיות (CO, tare, טולואן, אמוניה)

תאריך: יולי 2016	מספר הנוהל: 154	עדכון 3: מאי 2019	עמוד 80 מתוך 153
------------------	-----------------	-------------------	------------------

ובכלל זה חומרים מסרטנים כמו: PAH ובנון (Gieringer 2001, Gieringer, 2004). יתרה מכך, הדירות המנה הזמינה לאינהלציה משאיפה אחת לשנייה נפתרה חלקית בשל שליטה על מספר פרמטרים השולטים על נידוף החומר הפעיל (טמפרטורת הנידוף וקצב זרימת האוויר דרך המנה). (Lanz (2016 פרסם את ממצאי הווילדציה של 5 מכשירי נידוף לקנאביס רפואי בתנאי מעבדה מבוקרים. מהממצאים עולה כי יעילות הנידוף הממוצעת של THC במרקם צמחי היא 63.7% והיא משתנה ממכשיר אחד לשני (תחום: 54.6-82.7%). יעילות הנידוף, באותם התנאים, של CBD היא נמוכה יותר ומגיעה לממוצע של 56.0% (תחום: 45.9-70.0%). הטכנולוגיה ב-vaporizers לא פתרה עדיין את הקושי המהותי בהטענה של ה-vaporizer בכמות קנאביס ברמת דיוק פרמצוייטית. כתוצאה מכך, גם גודל המנה של אידי החומר הפעיל הנפלטים מהמכשיר בתהליך הנידוף אינה אחידה משאיפה אחת לשנייה. הטכנולוגיה ב-vaporizers אף לא פתרה את בעיית תלות הזמינות הביולוגית בדפוס בשאיפה (משך זמן כניסת האוויר לראות, עומק השאיפה, זמן השהות בראות וקצב פליטת האוויר החוצה מהראות).

ג. Metered-dose inhaler

להשגת פתרונות טכנולוגיים כוללניים פותח דור חדש של משאפים המבוססים אף הם על נידוף בטמפרטורות נמוכות מנקודת השריפה תוך מיזעור פליטתן של חומרים רעילים. הדגש במכשור זה הושם על מערכת בקרה ממוחשבת, המהווה חלק בלתי נפרד מהמשאף, אשר מפקחת בזמן אמת על תהליך הנידוף על כל מרכיביו. באופן זה, מושגת בכל שאיפה המנה הרצויה, הזמינה לאינהלציה, ברמת הדיוק וההדירות העונים על הדרישות הפרמצויטיות למשאפים. יתרה מכך, מערכת עיבוד הנתונים הפנימית מאפשרת לבחור ולשלוט דינמית על שלבי הנידוף השונים במטרה לספק למטופל את גודל המנה הרצויה לו על פי צרכי הטיטרציה שלו לאותו הרגע. זהו למעשה המפתח לאינדיבידואליזציה של משטר המינון. יתרה מכך, על מנת להקטין את הווריאביליות של הזמינות הביולוגית, מפצה המכשיר אוטומטית על שאיפות רפות במקרים של מחלות ראה, חסימתיות כרוניות (כגון: אסטמה, COPD, emphysema). מערכת האיכות הפנימית מתעדת את המידע המצטבר במהלך כל נשיפה של המטופל ומאפשרת לעקוב אוטומטית אחר היענות המטופל לטיפול (compliance) ודפוסי צריכתו הן לצורך תכנון מושכל של משטר המינון האינדיבידואלי למטופל והן לצרכי מחקר אפידמיולוגי.

הדרישה לפיתוח סוג כזה של משאף עלה על ידי ה-US Department of Health and Human Services ב-2015 לצורך ביצוע ניסויים קליניים בקנאביס רפואי בעתיד. האמריקאים רואים עד היום קושי מהותי באיכות המחקר הקליני בקנאביס רפואי כל עוד המשאף אינו פולט מנות מדודות של החומר הפעיל ברמת דיוק והדירות מוכחים בתנאים מעבדתיים וקליניים (HHS/NIH/CDC/SBIR Program Solicitation PHS 2016-1).

תאריך: יולי 2016	מספר הנוהל: 154	עדכון 3: מאי 2019	עמוד 81 מתוך 153
------------------	-----------------	-------------------	------------------

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 באקסטרפולציה 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 הפרמקונומית 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.

לעת עתה, הידע המצטבר המבוסס על הספרות המקצועית לגבי בניית משטר מינון המבוסס על THC או שילובו עם CBD הינו מוגבל. בנוסף, שימוש באקסטרפולציה של משטר מינון לפי המידע המצטבר בניסויי מעבדה מבוקרים בבעלי-חיים, אינו קורלטיבי דיו בשל השונות הגבוהה הקיימת הן בפרמקודינמיקה והן בפרמקוקינטיקה במעבר מבעלי-חיים לאדם (Animal to human).

אמנם המחקרים הפרה-קליניים והקליניים שפורסמו מצביעים על טווחי מינון רחבים, אך עדיין קיים מרחק רב מלדעת מהם המינונים המשקללים בטיחות אל מול יעילות תרפויטית ומה המשמעות שילובי הקנבינואידים השונים בתכשירים הצמחיים (Russo 2011).

לדוגמה, Carter וחבריו הציעו מינון יומי לקנאביס רפואי (Carter, 2004) המבוסס על מודל משטר המינון של Dronabinol, 2.5-60.0 מ"ג ליום, המומלץ על ידי ה-FDA בהתוויה של תרופה נוגדת בחילות והקאות על רקע טיפול כימותרפי. החוקרים תרגמו את מינון ה-Dronabinol הניתן, במקרה זה, דרך הפה למינון THC בקנאביס רפואי הניתן בעישון. החישוב התבסס על כך שבמהלך העישון כ-40% מכמות החומר ה-THC בקנאביס מתפרק חומנית וב-

side stream. רק כ- 27% מהשארת הינה זמינה לספיגה דרך מערכת הנשימה. החוקרים לקחו בחשבון את הדפוס הפרמקוקינטי השונה במתן פומי לעומת מתן נשימתי והגיעו לממצאים המוצגים בטבלה :

% of THC in cannabis	Amount of cannabis (g) required to obtain:			
	2.5 mg of THC	10 mg of THC	30 mg of THC	60 mg of THC
5%	0.60	1.24	3.70	7.40
10%	0.30	0.62	1.85	3.70
15%	0.16	0.41	1.23	2.46
20%	0.10	0.31	0.93	1.86
25%	0.08	0.25	0.75	1.50
30%	0.05	0.20	0.62	1.24

המחברים מודעים להסתייגויות שיכולות לעלות למודל זה לכן, הם ממליצים להשתמש בו כנקודת מוצא ממנה צריך להתאים למטופל האינדיבידואלי את משטר המינון המותאם למצבו הפתו-פיזיולוגי וצרכיו היום יומיים.

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 ובחו"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.

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 מרכיבים נוספים בעלי השפעות פרמקולוגיות וייתכן כי אף פסיכו-אקטיביות.

תאריך: יולי 2016	מספר הנוהל: 154	עדכון 3: מאי 2019	עמוד 83 מתוך 153
------------------	-----------------	-------------------	------------------

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 דרכי המתן השונות אשר יכולות להשפיע הן על היקף אובדן חומרים פעילים מהתכשיר במהלך נטילתם והן אשר יכולות להשפיע מבחינת שיעור הספיגה והזמינות הביולוגית.
5. תוצרי הפירוק של הקנבינואידים אשר גם להם פעילות קלינית ופרמקולוגית ולחלקם ישנה אף השפעה פסיכו-אקטיבית.
6. תפיסת עולם פרמקולוגית הדוגלת, בשלב הראשוני, במתן מינוני קנאביס מנימאליים ובהמשך אינדיבידואליזציה של המינון על פי תגובת המטופל וצרכיו.

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 אקוויולנטיות 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 בקנביס רפואי 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.

תאריך: יולי 2016	מספר הנוהל: 154	עדכון 3: מאי 2019	עמוד 84 מתוך 153
------------------	-----------------	-------------------	------------------

התאמת הכמות של מוצר הקנביס בהמשך בניית התכנית הטיפולית ואיזון טיטרייבי בין פוטנציות לכמות מוצרי הקנביס במהלך הטיפול

MacCallum & Russo (2018) הגדירו קו מנחה מרכזי בתכנון משטר מינון מושכל של קנאביס לחולה האינדיבידואלי:

“Start low. Go slow. Stay low”

Boehnke & Clauw (2019) מאמצים את הגישה הדוגלת במשטר מינון בטיפול בכאב כרוני המבוסס על

“Start low. Go slow”

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 (של קו גנטי מסוים או בכינוי "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 אקוויולנטי למשקל גוף, של קנביס

תאריך: יולי 2016	מספר הנוהל: 154	עדכון 3: מאי 2019	עמוד 85 מתוך 153
------------------	-----------------	-------------------	------------------

בצורתו הטבעית המכיל ריכוז קבוע של הקנבינואיד THC המליצו החוקרים על מודל מינון לצריכת קנביס בצורתו הטבעית באמצעות עישון.

החוקרים ממליצים כי יש להמשיך במודל טיטרציה להמשך קביעת המינון האפקטיבי בדומה לטיטריציית 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 ליממה של THC על פי מודל מינון של Dronabinol (mg)			כמות הקנביס היומית (גרם)			כמות הקנביס החודשית (גרם)		
			בהתאמה לכמויות אקוויולנטיות של THC [לפי המאמר ותיאום למודל המינון של Dronabinol]			בהתאמה לכמויות אקוויולנטיות של THC [לפי המאמר ותיאום למודל המינון של Dronabinol]		
"קנביס"	"קנביס"	"קנביס"	"קנביס"	"קנביס"	"קנביס"	"קנביס"	"קנביס"	"קנביס"
"T10/C2"	"T15/C3"	"T20/C4"	"T10/C2"	"T15/C3"	"T20/C4"	"T10/C2"	"T15/C3"	"T20/C4"
(10%)	(15%)	(20%)	(10%)	(15%)	(20%)	(10%)	(15%)	(20%)
(THC)	(THC)	(THC)	(THC)	(THC)	(THC)	(THC)	(THC)	(THC)
0.30	0.41	0.10	0.30	0.41	0.10	0.30	0.41	0.10
10	10	10	10	10	10	10	10	10
30	30	30	30	30	30	30	30	30
60	60	60	60	60	60	60	60	60

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

תאריך: יולי 2016	מספר הנוהל: 154	עדכון 3: מאי 2019	עמוד 86 מתוך 153
------------------	-----------------	-------------------	------------------

להתאמת הטיפול הראוי מבחינת סוג המוצר, הכמות החודשית, הפוטנציאל, 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 הטיפוטיבי 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 טיפוטטיבי.

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 פוטנציאל המוצרים אותם נוטל המטופל טרם שיקולו להעלאת הכמות החודשית.

4. בהגעה לנקודת הטיפוטציה 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")

ולפיכך ובהשוואה לנתונים שדווחו כי המנה הנמוכה של Dronabinol הינה 5 מ"ג ליממה והמומלצת 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.

כמו כן בכמות הנ"ל, וכמובן על פי מכלול נתוניו 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"ד,

תאריך: יולי 2016	מספר הנוהל: 154	עדכון 3: מאי 2019	עמוד 87 מתוך 153
------------------	-----------------	-------------------	------------------

או עליו לפרט בתיק הרפואי של המטופל, מדוע לדעת הרופא המטפל, המטופל כשיר לנהיגה חרף הנסיבות הרפואיות הקיימות בעניינו.

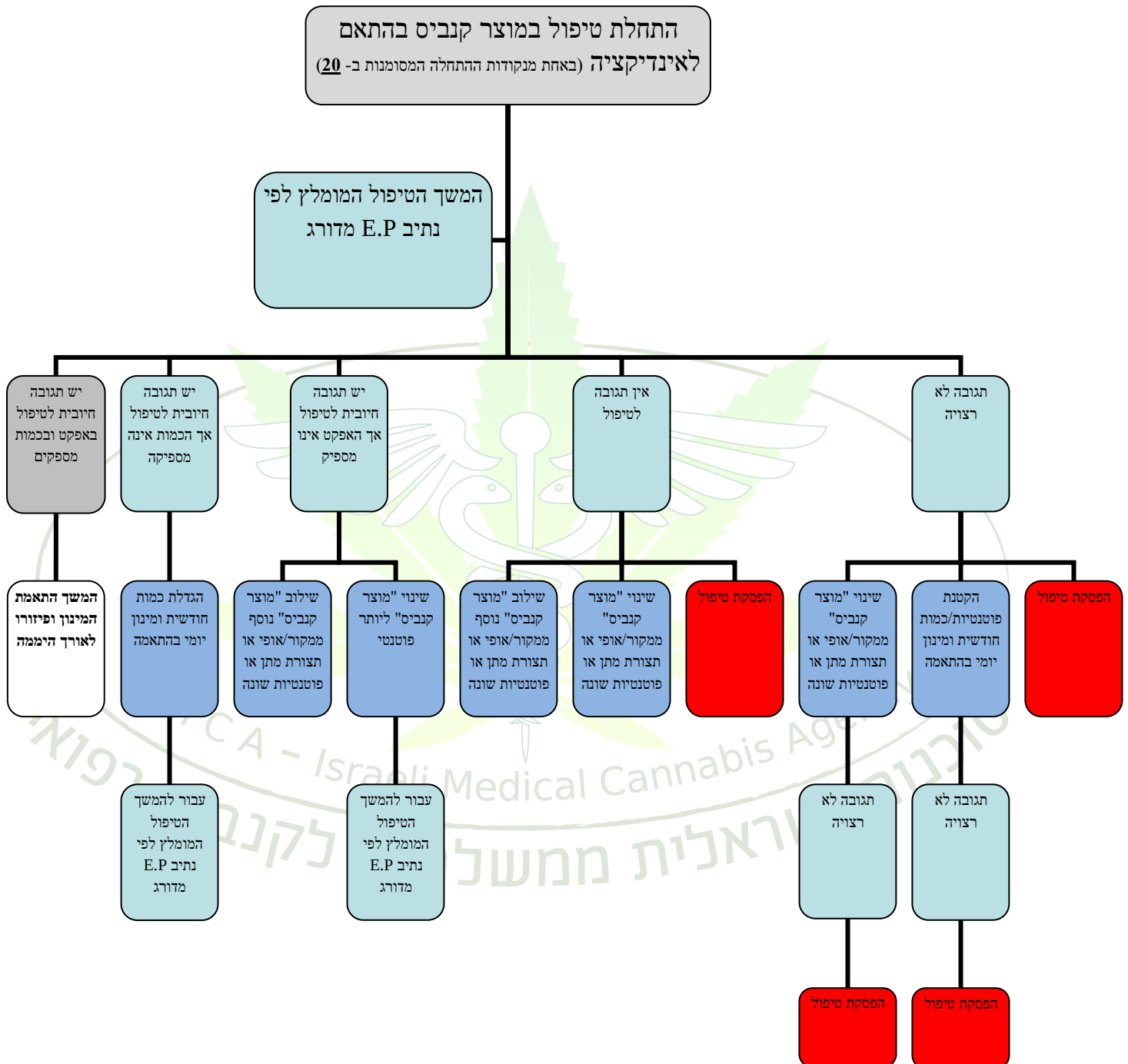
8. מעל לכמות של 100 גרם לחודש: נדרשות תשובות, אסמכתאות נוספות והמלצות קליניות ומנהליות כמפורט בנוהל 106, לגבי אופן ואופי השימוש בקנביס.

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

CBD Rich								THC Rich							
8		7		5.5		5		4		6.5		6		8	E.P
T0 C24		T1/C20		T3/C15		T5/C10		T10/C2		T10/C10		T15/C3		T20/C4	מוצר הקנביס
20	↔	20	↔	20	↔	20	↔	20	↔	20	→	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 חץ (←) 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.

פרוטוקול ניהול הטיפול בקנביס



תאריך: יולי 2016	מספר הנוהל: 154	עדכון 3: מאי 2019	עמוד 89 מתוך 153
------------------	-----------------	-------------------	------------------

13 - מדד הפוטנטיות המשוערכת (EP) לטיפול באמצעות מוצרי הקנביס

מטרת מדד הפוטנטיות המשוערכת (Estimated Potency or EP) הינה יצירת סקאלה (סולם צעדים), שמטרתו הינה להנגיש לרופא המטפל את האפשרויות לתכנון הצעדים בפרוטוקול הטיפול הטיטריטיבי בקנביס רפואי על מנת להעניק טיפול מותאם ונכון לצרכי המטופל ממגוון רחב של סוגי מוצרי הקנביס לצורך אפשרויות טיפול עם תגובה אופטימלית ובמינימום תופעות לוואי.

הפוטנטיות הינה פועל יוצא של הזיקה והיעילות של מוצר הקנביס. הזיקה היא יכולת החומרים הפעילים במוצר להיקשר לרצפטורים.

היעילות היא רמת התגובה שנגרמת מקישור החומר הפעיל לרצפטור. התגובה שווה לאפקט, ותלויה הן בחומר הפעיל הנקשר והן ברצפטור הנקשר, שמייצרים יחד את התגובה לחומר הפעיל. האגוניסט, הליגנד, או החומר הפעיל נקשרים לרצפטור וגורמים לאפקט.

מדד ה-EP הינו מדד מבוסס אלגוריתם הנע על סקלה בין 0-100 והמשקלל פרמטרים פרמקוקינטיים ופרמקודינמיים (pk/pd) של החומרים הפעילים שבמוצר הקנביס על מנת לשמש ככלי להערכת הפוטנטיות של המוצר והערך שינתן למוצר מסוים יבטא למעשה את עוצמת ההשפעה הסינרגיסטית כחלק מאפקט הפמליה של החומרים הפעילים הנמצאים במוצר.

בבניית האלגוריתם לצורך חישוב ערכי ה-EP של מוצרי הקנביס הרפואי, נלקחו בחשבון המרכיבים העיקריים של המערכות, כמסבר בהמשך, וזאת על מנת לבטא מספרית את הפוטנטיות המשוערכת:

הליגנדים במערכת:

מוצרי הקנביס הרפואי מוגדרים בעת הזו בעיקרם על פי כמות, הריכוז והיחסים של החומרים הפעילים (הפיטו-קנבינואידים) העיקריים המצויים בהם:

1. THC (Δ -9-tetrahydrocannabinol)
2. CBD (Cannabidiol)
3. CBN (Cannabinol) אשר הינו גם תוצר הפירוק של THC הנוצר לרוב בעת תהליך הזדקנות/התיישנות החומר הצמחי ו/או בחשיפה לעקות כגון אור ולחות.

מלבדם קיימים בצמח ובמוצרי הקנביס בהתאמה, תרכובות כימיות רבות נוספות שמקורם משתי משפחות מטבוליטיות משניים עיקריים (טרפנים ופיטוקנבינואידים), אשר מגוון הפעולה הפרמקולוגי שלהם טרם אופיין במלואו.

תאריך: יולי 2016	מספר הנוהל: 154	עדכון 3: מאי 2019	עמוד 90 מתוך 153
------------------	-----------------	-------------------	------------------

האלגוריתם בנוי כך שיוכל להכיל עוד מגוון מרכיבים מלבד הנ"ל ככל שיתקדם הידע הפרמקולוגי עבורם וככל שיתווספו נתונים לגבי הפרופיל הפרמקוקינטי והפרמקודינמי שלהם. בשלב זה שולבו בחישוב הפוטנטיות המשוערכת, מרכיבי הקנביס הבאים אשר ניתן לכמתם על פי סטנדרטים ולידיים ונצברו נתונים פרמקוקינטיים חלקיים עבורם:

1. THCA
2. CBDA
3. CBC
4. CBL
5. Δ -8-tetrahydrocannabinol
6. THC-V
7. CBG
8. CGGA

המונח "אפקט הפמליה" אשר תואר במאמרו של פרופ' משולם, מציג מצב בו מתקיימת סינרגיה בין מספר רב של מרכיבים בצמח הקנביס. נושא זה תואר גם עבור צמחים אחרים בהם נראה שהחומר הפעיל המבודד מציג אפקט נמוך יותר ביחס למתן המרכיב כחלק ממיצוי מלא של הצמח ממנו הוא בודד.

בעת הזו טרם תוארו המנגנונים בהם פועלים חומרים כה רבים יחדיו ליצירת האפקט המשולב, אך שתחום הקנביס הרפואי הינו גורם המאיץ את המחקר והפיתוחים הטכנולוגיים להבנת מנגנונים מורכבים של מספר רב של חומרים הפועל במשולב על המערכות הפיזיולוגיות.

האלגוריתם עצמו מורכב משילוב של מספר מדדים פרמקולוגיים הרלוונטים להערכת פוטנטיות של חומר פעיל ביחס לכל מוצר בפני עצמו ולתכונותיו וכן מקבועים שנוצרו על מנת לבטא את יחסי הגומלין והסינרגיה בין המרכיבים השונים שבמוצר כגון:

- ריכוזי החומרים הפעילים העיקריים במוצר CBD ו-THC כולל ריכוזי התצורות החומציות שלהם ככל שקיימות במוצר.
- קבוע הספיגה למחזור הדם בהתאם לצורת המתן המיועדת של המוצר והזמינות הביולוגית הממוצעת של כל אחד מהחומרים הפעילים המאופיינת לצורת המתן.
- מדד הפיזור הממוצע של כל אחד מהחומרים הפעילים הנ"ל במוצר.
- זמן מחצית החיים האופייני למודל דו מדורי לחומרים ליפופיליים הנאגרים ברקמות השומן ושחרורם החוזר למחזור הדם.
- ריכוז וקצב הופעת מטבוליטים פעילים של חומר פעיל נתון ובהתאם קצב היעלמותו כתוצאה ממטבוליזם.
- ותוצרי המטבוליזם שלהם (מטבוליזם ראשוני ושניוני)
- יחסי הגומלין בין החומרים הפעילים במוצר.
- ריכוז הרצפטור הרלוונטי בגוף האדם הבריא הממוצע.
- ריכוזי הקנבינואידים האנדוגניים וחומרים רלוונטיים אחרים הנוכחים ומהווים תחרות המשפיעה על רמת הקישור לרצפטור הרלוונטי.

תאריך: יולי 2016	מספר הנוהל: 154	עדכון 3: מאי 2019	עמוד 91 מתוך 153
------------------	-----------------	-------------------	------------------

- מדד החשיפה של החומר הפעיל המחזור הדם (AUC)
- יחסי הגומלין (אפיניות, סוג ההפעלה) של ליגנד – רצפטור ביחס לכל חומר פעיל ולרצפטורים אליהם הוא נקשר.
- מדד היעלמות החומר הפעיל ותוצרי הפירוק שלו מהגוף (אלימינציה)
- ריכוז החומרים הפעילים שבמוצר הקנביס.
- ריכוז יחסי של קולטני המערכת האנדוקנבינואידית
- אופי הקישור של החומר הפעיל לרצפטורים (אגוניסט, אגוניסט חלקי, אנטגוניסט)
- האפיניות של החומר הפעיל לרצפטורים
- פרופיל פרמקוקינטי של החומר הפעיל (ספיגה, פיזור, מינון, מטבוליזם ואלימינציה)
- ועוד....

הנתונים הפרמקולוגיים ששימשו כערכי הייחוס העיקריים להערכת פוטנטיית של מוצר קנביס נלקחו מתוצאות המחקרים הפרמקולוגיים שפורסמו עד כה של התכשירים אשר אושרו על ידי ה-FDA:

- דרונבינול (מרינול) - שהינו תכשיר רשום המכיל רק את מולקולת ה-THC ממקור סינטטי.
- סטיבקס - שהינו תכשיר רשום המכיל מיצוי של צמח הקנביס וערכים קבועים וידועים ביחס 1:1 של CBD (Cannabidiol), (THC (Δ -9-tetrahydrocannabinol).
- אפידיולקס - שהינו תכשיר רשום המכיל את מולקולת ה-CBD ממקור צמחי ברמת ניקיון גבוהה.
- כמו כן נלקחו בחשבון נתונים מחקריים שפורסמו לגבי הפעילות של הרצפטורים (קולטנים) העיקריים ממשפחת GPCR לקנבינואידים בגוף האדם (המערכת הקנבי-גנרית):
- CB1 (Cannabinoid Receptor type 1)
- CB2 (Cannabinoid Receptor type 2)

האלגוריתם המודלורי אשר נבנה ומשמש להערכת ה-EP, משקלל את הנתונים הפרמקולוגיים שהצטברו במחקרים קליניים עבור החומרים הפעילים העיקריים שצוינו מעלה לקביעת הפוטנטיית המשוערכת של מוצר הקנביס. האלגוריתם מובנה כך שניתן יהיה לשלב בו בעתיד גם את הפרמטרים הפרמקולוגיים של חומרים פעילים נוספים המצויים במוצר הקנביס על פוטנטיית המוצר, ככל שיתווסף עבורם ובכך להעלות את רמת דיוקו של המדד. כמובן, ככל שיתווסף מידע ונתונים אמפיריים עדכניים על פי מבחנים פרמקוקינטיים ופרמקודינמיים של כל מוצר קנביס מאושר בעתיד, כך יהיה ניתן לשלבם באלגוריתם ה-EP ובהתאם תעלה רמת הדיוק של מדד הפוטנטיית המשוערכת.

בעתיד הקרוב, לאחר סיום הרצה ממוחשבת של מודלים לבחינת האלגוריתם, יוחל השימוש בסקאלת ה-EP בפועל בשימוש בהליך התאמת המינון למטופלים. היות וערך מדד זה תלוי אצוות הייצור (שמשתנה הם ריכוזי הקנבינואידים הנ"ל ותלויי סוג ה"זן") יצוין על גבי כל מוצר קנביס ה-EP ורופאים יוכלו להתוות למטופליהם טיפול מדויק יותר והתאמת מינון באופן תלוי פוטנטיית פרמקולוגית, מדויקת יותר.

תאריך: יולי 2016	מספר הנוהל: 154	עדכון 3: מאי 2019	עמוד 92 מתוך 153
------------------	-----------------	-------------------	------------------

14- 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/י 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.

מינון	שיטה 1	שיטה 2
יתרונות	שימוש ב"מוצר קנביס" יחיד שיטה פשוטה המפחיתה את הסיכון לבלבול בין "מוצרי הקנביס" ומאפשרת הסתגלות הדרגתית לטיפול	שימוש ב"מוצר קנביס" אחד 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 אינו ממוצע 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/י הקנביס" 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.

תאריך: יולי 2016	מספר הנוהל: 154	עדכון 3: מאי 2019	עמוד 93 מתוך 153
------------------	-----------------	-------------------	------------------

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 הטיטורציה.

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



תאריך: יולי 2016	מספר הנוהל: 154	עדכון 3: מאי 2019	עמוד 94 מתוך 153
------------------	-----------------	-------------------	------------------

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	סחרחורות	ללא	תופעות שליליות כגון: סחרחורת, הקאה, שלשול נא לפרט

תאריך: יולי 2016	מספר הנוהל: 154	עדכון 3: מאי 2019	עמוד 95 מתוך 153
------------------	-----------------	-------------------	------------------

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 להיות גם לקנביס עם הזמן במידה מסוימת סבילות (Tolerance) ובהתאם לכך יכול להיות 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 ולנטרן 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.

תאריך: יולי 2016	מספר הנוהל: 154	עדכון 3: מאי 2019	עמוד 96 מתוך 153
------------------	-----------------	-------------------	------------------

15- קווים מנחים והמלצות לשימוש אפקטיבי בקנביס רפואי

שאיפתו של כל חולה היא להגיע לאפקט טיפולי משמעותי ולהקלה בסימפטומים האופייניים לאינדיקציה בגינה הוא מקבל קנביס. לדוגמא, 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 מיטביה 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.

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.

תאריך: יולי 2016	מספר הנוהל: 154	עדכון 3: מאי 2019	עמוד 97 מתוך 153
------------------	-----------------	-------------------	------------------

טיפול. 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.
6. מומלץ להיעזר בטבלת האיזון העצמי שבפרק הקודם.

תאריך: יולי 2016	מספר הנוהל: 154	עדכון 3: מאי 2019	עמוד 98 מתוך 153
------------------	-----------------	-------------------	------------------

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 שאיפת

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

תאריך: יולי 2016	מספר הנוהל: 154	עדכון 3: מאי 2019	עמוד 99 מתוך 153
------------------	-----------------	-------------------	------------------

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 וכיוצא.

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

המלצות לשימוש במיצוי שמן קנביס למתן תת לשוני

תחת הלשון ישנם כלי דם אליהם מתבצעת ספיגת המיצוי המהול בשמן - ישירות אל מחזור הדם. זאת בשונה מבליעה, שם מרכיבי המיצוי 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 מיצוי צמח הקנביס המהול בשמן (כגון שמן שומשום, שמן זית ועוד).
2. יש לוודא היעדר רגישות של המטופל לסוג השמן שבו מהול מיצוי הקנביס.
3. יש להתחיל בטיפול אחת מתחת ללשון, להמתין 3-4 שעות, תוך מעקב אחר ההשפעה.
4. לספיגה יעילה יש להמתין לפחות 15 דקות עד לשתייה 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.

תאריך: יולי 2016	מספר הנוהל: 154	עדכון 3: מאי 2019	עמוד 100 מתוך 153
------------------	-----------------	-------------------	-------------------

16- 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 תכופ 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

תאריך: יולי 2016	מספר הנוהל: 154	עדכון 3: מאי 2019	עמוד 101 מתוך 153
------------------	-----------------	-------------------	-------------------

מאפיינים התלקחותיים חוזרים ונשנים עם היבטים ביו-פסיכו-סוציאליים, המאופיינת בהתנהגות אובססיבית-קומפולסיבית לחיפוש אחר סמים, אלוהול 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 ולחסום את השפעתו. מנגנון מפתח 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 ואלוהול 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.

תאריך: יולי 2016	מספר הנוהל: 154	עדכון 3: מאי 2019	עמוד 102 מתוך 153
------------------	-----------------	-------------------	-------------------

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:

א. בדיקת תדירות, כמות ושליטה:

תאריך: יולי 2016	מספר הנוהל: 154	עדכון 3: מאי 2019	עמוד 103 מתוך 153
------------------	-----------------	-------------------	-------------------

- 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 "ספיר"?
- 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 שנזנחים עד כדי ניתוק מוחלט במצב של התמכרות. יש הטוענים שהם מצליחים לשלב בין השניים, אך בבדיקה מעמיקה נראה כי בד"כ הם 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.

אבחון על ידי הרופא המטפל:

תאריך: יולי 2016	מספר הנוהל: 154	עדכון 3: מאי 2019	עמוד 104 מתוך 153
------------------	-----------------	-------------------	-------------------

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 שתיתי האלכוהול או השימוש בחומרים/סמים?
2. האם אנשים העבירו ביקורת על השתייה שלך ועל השימוש בחומרים וגרמו לך לאי נוחות או הרגזו 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).

תאריך: יולי 2016	מספר הנוהל: 154	עדכון 3: מאי 2019	עמוד 105 מתוך 153
------------------	-----------------	-------------------	-------------------

התערבויות קצרות הן רחבות יותר, ומבוססות על מגוון כלים להדרכת 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 התווית 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 אופיאידים 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.

תאריך: יולי 2016	מספר הנוהל: 154	עדכון 3: מאי 2019	עמוד 106 מתוך 153
------------------	-----------------	-------------------	-------------------

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.

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

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

תאריך: יולי 2016	מספר הנוהל: 154	עדכון 3: מאי 2019	עמוד 107 מתוך 153
------------------	-----------------	-------------------	-------------------

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.



תאריך: יולי 2016	מספר הנוהל: 154	עדכון 3: מאי 2019	עמוד 108 מתוך 153
------------------	-----------------	-------------------	-------------------

17- 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. המטופל מתכננת הריון, בהריון או מניקה.
4. קיימת או מתפתחת רגישות (אלרגיה) לקנביס.

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

1. המטופל בהריון או מתכננת להיכנס להריון. 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 מרפאת שרירים כגון בקלופן או בנזודיאזפינים כגון: דיאזפם, זאת משום שעלולה להיגרם ירידה בחוזק כוח השריר, אשר תוביל לסיכון מוגבר לנפילות.

אחסון ואחזקה :

תאריך: יולי 2016	מספר הנוהל: 154	עדכון 3: מאי 2019	עמוד 109 מתוך 153
------------------	-----------------	-------------------	-------------------

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:

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.

תאריך: יולי 2016	מספר הנוהל: 154	עדכון 3: מאי 2019	עמוד 110 מתוך 153
------------------	-----------------	-------------------	-------------------

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.
8. יש לבדוק את המוצר והמנה לפני כל שימוש ב "מוצר הקנביס".
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, קנבינואידים עשויים להשפיע על זמני תגובה, ראייה 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 אלקוהול 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).

תאריך: יולי 2016	מספר הנוהל: 154	עדכון 3: מאי 2019	עמוד 111 מתוך 153
------------------	-----------------	-------------------	-------------------

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 המשמעויות 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.

אם ניטלה בטעות מנת יתר (מינון עודף) :

המטפל 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.

IMCA - Israeli Medical Cannabis Agency
מסגרת ישראלית ממשלתית לקנביס רפואי

תאריך: יולי 2016	מספר הנוהל: 154	עדכון 3: מאי 2019	עמוד 112 מתוך 153
------------------	-----------------	-------------------	-------------------

18- 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

תאריך: יולי 2016	מספר הנוהל: 154	עדכון 3: מאי 2019	עמוד 113 מתוך 153
------------------	-----------------	-------------------	-------------------

נספח א': נוהל 106 – רישיונות לשימוש בקנביס :



חוזר היחידה לקנביס רפואי (יק"ר)			
רישיונות לשימוש בקנביס			
תאריך הנוהל: מרץ 2013	תאריך עדכון (4): מאי 2019	מספר הנוהל: 106	עמוד 1 מתוך 11

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] התשל"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 פיהן.

כל עיסוק או מגע בקנביס בארץ, ובכלל זה מחקר בקנביס, מחויב ברישיונות מתאימים מאת ה-"מנהל", כהגדרתו בפקודה, ובקיום תנאים.

בנוסף להוראות הפקודה והתקנות, האמנה היחידה לסמים נרקוטיים ("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 היחידה לקנביס רפואי.

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

בהתאם להחלטת הממשלה 1587 מיום 26.09.2016, להסדרת תחום הקנביס לשימוש רפואי ולמחקר, פרסם משרד הבריאות באתר המשרד את אוסף המסמכים הרשמיים (IMC-Cannacoopia), ובו הנהלים, ההוראות ואמות המידה לעיסוק בתחומי הקנביס לשימוש רפואי ברמת איכות נאותה.

בעדכון מס' 1 מיולי 2013, הוספו שתי התוויות בתחום הנזירולוגיה (פרקינסון, תסמונת טורט), בהסתייגויות הרלוונטיות כאמור בנהל, 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 בנהל, לרשימת ההתוויות המאושרות לשימוש בקנביס (סעיף 3.2.7), הוספה התוויות נגד (סעיף 3.1), עדכון התוויות בתחום הגסטרואנטרולוגיה והמחלות הזיהומיות (סעיפים 3.2.2, 3.2.4) ועדכון דרכי הפניה הבקשה וההמלצות לקבלת רישיון לשימוש בקנביס, לחידוש רישיון ולערר על החלטות המנהל (סעיפים 3.6, 3.7, 3.8).

בעדכון מס' 3 מיולי 2015, נוספה התוויה בתחום הנזירולוגיה (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 3.2.4, 3.2.1.1), נוספה הנחיה למינון בהתחלת הטיפול ולאופן המעקב והדיווח (סעיף 3.3).

Israeli Medical Cannabis Agency
Ministry of Health
P.O.B 1176 Jerusalem 91010
IMCA@moh.health.gov.il
Tel: * 5400 Fax: 02-6474810



היחידה לקנביס רפואי
משרד הבריאות
ת.ד. 1176 ירושלים 91010
IMCA@moh.health.gov.il
טל: *5400 פקס: 02-6474810

תאריך: יולי 2016	מספר הנוהל: 154	עדכון 3: מאי 2019	עמוד 114 מתוך 153
------------------	-----------------	-------------------	-------------------



חוזר היחידה לקנביס רפואי (יק"ר)



רישיונות לשימוש בקנביס

תאריך הנהל: מרץ 2013	תאריך עדכון (4): מאי 2019	מספר הנוהל: 106	עמוד 2 מתוך 11
----------------------	---------------------------	-----------------	----------------

בעדכון מס' 4 מאפריל 2019, עודכנו הסעיפים הנוגעים לרופא הממליץ (3.6.1), להתוויות בתחום האונקולוגיה (סעיף 3.2.1), הגסטרואנטרולוגיה (3.2.2), הכאב (3.2.3.1, 3.2.3.2), הניירולוגיה (3.2.5.4, 3.2.5.5) והתוויות הנגד (3.1.3). הוסף סעיף לגבי הפסקת הטיפול (3.4) ועודכנו ההוראות לעניין ערר ומיצוי הדיון בפני המנהל (סעיף 3.7).
מטרת הנוהל: 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" : האגף לפיקוח והסדרת מערך הקנביס הרפואי - היחידה לקנביס רפואי, משרד הבריאות.
- "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 כלל, רישיון לשימוש בקנביס לא יינתן אלא לאחר מיצוי הטיפול הרפואי המקובל 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 : פסיכזה פעילה, מצב פסיכטי בעבר, הפרעה חרדתית, תורשה פסיכיאטרית משמעותית בקרוב משפחה מדרגה ראשונה, במיוחד במסופלים צעירים מגיל 30 והיסטוריה של התמכרות או שימוש לרעה בסמים, היריון והנקה.
- 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.

Israeli Medical Cannabis Agency
Ministry of Health
P.O.B 1176 Jerusalem 91010
IMCA@moh.health.gov.il
Tel: * 5400 Fax: 02-6474810



היחידה לקנביס רפואי
משרד הבריאות
ת.ד. 1176 ירושלים 91010
IMCA@moh.health.gov.il
טל: *5400 פקס: 02-6474810

תאריך: יולי 2016	מספר הנוהל: 154	עדכון 3: מאי 2019	עמוד 115 מתוך 153
------------------	-----------------	-------------------	-------------------



חוזר היחידה לקנביס רפואי (יק"ר)			
רישיונות לשימוש בקנביס			
תאריך הנוהל: מרץ 2013	תאריך עדכון (4) : מאי 2019	מספר הנוהל: 106	עמוד 3 מתוך 11

3.2. ההתוויות הרפואיות המוכרות כיום הם כדלקמן:

3.2.1. בתחום האונקולוגיה:

למטופלים במחלה אונקולוגית פעילה, או בעת טיפול אנטיאופלסטי פעיל לצורך הקלה בתסמיני המחלה הפעילה או בתופעות הלוואי של הטיפול הפעיל כאמור מטה:

3.2.1.1. תופעות לוואי של טיפול אנטיאופלסטי פעיל.

טיפול אנטיאופלסטי: כימותרפיה, אימונותרפיה, הקרנות.

3.2.1.2. כאבים משניים למחלה האונקולוגית או לטיפול בה, לאחר ניסיון טיפולי משמעותי בתרופות מקובלות.

3.2.1.3. חוסר תיאבון, בחילות והקאות כתוצאה מהמחלה או מהטיפול.

3.2.2. בתחום גסטרואנטרולוגיה:

למטופלים הסובלים ממחלת מעי דלקתית פעילה ומוכחת (מחלת קרון - Crohn's disease, או קוליטיס -

Ulcerative Colitis) והעונים לכל הקריטריונים הבאים במצטבר:

3.2.2.1. מצבו ונכשלו טיפולים תרופתיים מקובלים של לפחות אימונומודולטור אחד (כגון: אימוראן או פוריינטול), לתקופה של 3 חודשים לפחות ובנוסף של לפחות נוגד TNF אחד (כגון: הומירה או רמיקיד) במנת העמסה מלאה - כלומר 3 טיפולים לפחות. חובה לצרף דו"ח רכש תרופות שנופקו בבית המרקחת המתעד את האמור.

3.2.2.2. ההמלצה לטיפול בקנביס תוגש ע"י מומחה בגסטרואנטרולוגיה המטפל בחולה במחלה האמורה, לפחות 3 חודשים, בצירוף תדפיסי דוחות המעקב המתעדים מעקב זה, וכן תיעוד מצבו הנוכחי של המטופל על פי תוצאות אחרונות של בדיקות מעבדה, הדמיה ואנדוסקופיות.

3.2.3. בתחום הכאב:

למטופלים הסובלים מכאב ניירופאתי ממקור אורגני ברור, המטופלים במרפאת כאב מוכרת באופן סדיר, בתקופה של שנה לפחות לפני הגשת הבקשה, לאחר מיצוי אפשרויות טיפול מקובלות ובהצלחת מרפאת הכאב בה הם מטופלים ובצירוף תדפיסי המעקב במרפאה ודו"ח ניפוק תרופות מבית המרקחת המתעד את רכש התרופות.

3.2.4. בתחום מחלות זיהומיות:

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

Israeli Medical Cannabis Agency
Ministry of Health
P.O.B 1176 Jerusalem 91010
IMCA@moh.health.gov.il
Tel: * 5400 Fax: 02-6474810



היחידה לקנביס רפואי
משרד הבריאות
ת.ד. 1176 ירושלים 91010
IMCA@moh.health.gov.il
טל: *5400 פקס: 02-6474810

תאריך: יולי 2016	מספר הנוהל: 154	עדכון 3: מאי 2019	עמוד 116 מתוך 153
------------------	-----------------	-------------------	-------------------



חוזר היחידה לקנביס רפואי (יק"ר)



רישיונות לשימוש בקנביס

תאריך הנוהל: מרץ 2013	תאריך עדכון (4) : מאי 2019	מספר הנוהל: 106	עמוד 4 מתוך 11
-----------------------	----------------------------	-----------------	----------------

3.2.5 בתחום הנזירולוגיה:

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 אנטיפרנקסוני, הסובלים מכאב (כאב כרוני או כאב הנגרם מהריגידיות) אשר לא הגיבו לטיפול מקובל בכאב. ההמלצה לטיפול ע"י קנביס רפואי תוגש על ידי הנזירולוג 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. ההמלצה לטיפול ע"י קנביס רפואי תוגש על ידי הנזירולוג המטפל, בצורה המלצה של פסיכיאטר שבדק את המטופל.

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

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

3.2.5.4 למטופלים בגירים חולי אפילפסיה, העומדים בכל הקריטריונים הבאים במצטבר :

3.2.5.4.1 מאובחנים כחולי אפילפסיה קשה לפחות שנתיים הסובלים מהפרעה תפקודית משמעותית המגבילה באופן ניכר בחיי היום יום והמאופיינת בתדירות התקפים של לפחות אחת לחודש תוך טיפול תרופתי מתועד.

3.2.5.4.2 לאחר כשלון של לפחות ארבע תרופות אנטי-אפילפטיות רשומות כמונתרפיה או כמשלב תרופות.

3.2.5.4.3 ההמלצה לטיפול תוגש על ידי נזירולוג 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 – תוך התחייבות של הנזירולוג לביצוע מעקב רפואי סדיר עד להשגת איזון.

3.2.5.5 למטופלים קטינים הסובלים מאפילפסיה קשה בלתי נשלטת, לאחר כשלון טיפולים מקובלים בלפחות ארבע תרופות/טיפולים ובכללם עמידות לטיפולים מקובלים.

3.2.5.5.1 ההמלצה לטיפול תוגש על ידי נזירולוג הילדים המטפל המתחייב לביצוע מעקב רפואי מדי שלושה חודשים לפחות עד להשגת איזון, ולאחריו מעקב רפואי סדיר חצי שנתי.

3.2.6 בתחום הטיפול הפליאטיבי:

3.2.6.1 למטופלים סופניים (תוחלת חיים מוערכת של עד חצי שנה).

Israeli Medical Cannabis Agency
Ministry of Health
P.O.B 1176 Jerusalem 91010
IMCA@moh.health.gov.il
Tel: * 5400 Fax: 02-6474810



היחידה לקנביס רפואי
משרד הבריאות
ת.ד. 1176 ירושלים 91010
IMCA@moh.health.gov.il
טל: *5400 פקס: 02-6474810

תאריך: יולי 2016	מספר הנוהל: 154	עדכון 3: מאי 2019	עמוד 117 מתוך 153
------------------	-----------------	-------------------	-------------------



חוזר היחידה לקנביס רפואי (יק"ר)			
רישיונות לשימוש בקנביס			
תאריך הנוהל: מרץ 2013	תאריך עדכון (4) : מאי 2019	מספר הנוהל: 106	עמוד 5 מתוך 11

3.2.7 בתחום הפסיכיאטריה:

- למטופלים בגירים המאובחנים בהפרעת דחק בתר- חבלתיות (PTSD) והעונים לכל הקריטריונים הבאים במצטבר:
- 3.2.7.1 הפרעה בתר-חבלתית בדרגת חומרה בינונית ומעלה ועונה לקריטריונים של 30% נכות לפחות לפי סעיפי המוסד לביטוח לאומי/משרד הביטחון, , הנמשכת מעבר ל 3 שנים והמאופיינת במצוקה נפשית רבה.
 - 3.2.7.2 מוצו לפחות 2 התערבויות תרופתיות מקובלות; כל התערבות לפרק זמן מינימלי של חודשים וכן מוצו 2 התערבויות פסיכולוגיות מקובלות.
 - 3.2.7.3 קונטראינדיקציה לטיפול – היסטוריה של פסיכוזה או שימוש לרעה בסמים.
 - 3.2.7.4 ההמלצה לטיפול בקנביס לפי סעיף זה, תוגש ע"י פסיכיאטר מומחה המטפל בחולה במשך שנה לפחות או פסיכיאטר ממליץ ובצירוף המלצתו של הפסיכיאטר המטפל.
 - 3.2.7.5 בשנת הטיפול הראשונה: רישיון השימוש בקנביס יוגבל לתקופות של עד שישה חודשים בכל פעם.
 - 3.2.7.6 בבקשה לחדוש הרישיון חובה לצרף את דוחות המעקב של הפסיכיאטר המטפל ואת המלצתו המפורשת להמשך הטיפול בקנביס.
 - 3.2.7.7 ההמלצה תוגש ע"ג "נספח לבקשה לטיפול מסייע בקנביס לחולי PTSD" המפורסם באתר משרד הבריאות ובצירוף:
 - א. תיעוד מפורט של הטיפולים כאמור בסעיף 3.2.7.2 הנ"ל.
 - ב. הצהרת הפסיכיאטר המומחה הממליץ, המאשר כי הסביר לחולה את סיכוני הטיפול.
 - ג. התחייבות הפסיכיאטר המומחה הממליץ, להמשיך במעקב הרפואי בכל משך תקופת הרישיון.

3.3 מקרים חריגים:

- 3.3.1.1 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.
- 3.3.2. 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.
- 3.3.3. 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.

Israeli Medical Cannabis Agency
Ministry of Health
P.O.B 1176 Jerusalem 91010
IMCA@moh.health.gov.il
Tel: * 5400 Fax: 02-6474810



היחידה לקנביס רפואי
משרד הבריאות
ת.ד. 1176 ירושלים 91010
IMCA@moh.health.gov.il
טל: *5400 פקס: 02-6474810

תאריך: יולי 2016	מספר הנוהל: 154	עדכון 3: מאי 2019	עמוד 118 מתוך 153
------------------	-----------------	-------------------	-------------------



חוזר היחידה לקנביס רפואי (יק"ר)			
רישיונות לשימוש בקנביס			
תאריך הנוהל: מרץ 2013	תאריך עדכון (4): מאי 2019	מספר הנוהל: 106	עמוד 6 מתוך 11

חורף 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.

3.4 הטיפול בקנביס, מעקב ודיווח :

- 3.4.1 מתן רישיון יותנה בביצוע מעקב רפואי, מדי שלושה עד שישה חודשים, על ידי רופא מטפל שפרטיו יכללו ברישיון.
- 3.4.2 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.
- 3.4.3 במקרה שלדעתו של הרופא המטפל יש צורך בהגדלת המינון – תוגש בקשה מנומקת ומפורטת. העליה במינון תהיה הדרגתית ובמדרגות של 10 ג"ר.
- 3.4.4 במקרה של אישור בקשה לשימוש בקנביס בהתווית כאב כאמור בסעיף 3.2.3 – המשך מעקב במרפאת כאב.
- 3.4.5 במקרה של החלפת רופא מטפל, על הרופא החדש להודיע על כך ל"מנהל" וליק"ר, עם העתק לרופא המטפל הקודם, לצורך בחינת חידוש הרישיון תחת השגחת הרופא החדש ועדכון פרטיו.
- 3.4.6 במקרה בו הרופא המטפל סבור כי המטופל אינו כשיר לנהיגה עקב מצבו הרפואי או הטיפול בקנביס – חובתו לשקול מסירת "הודעת מטפל" למכון הרפואי לבטיחות בדרכים.
- 3.4.7 במקרים מסוימים (כגון של מינונים גבוהים מאוד או שימוש שאינו ראוי), רשאי ה"מנהל" לבקש מהרופא המטפל אשר המליץ על מתן הרישיון לשימוש, הבהרות נוספות, כתנאי לחידוש רישיון השימוש או כתנאי להמשך המינון.

3.5 בקשה ל- "מנהל" לקבלת היתר לשימוש בקנביס במינונים של מעל 100 גרם לחודש 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 הגשת בקשה ל- "מנהל" לקבלת רישיון לשימוש בקנביס או לחידושו או בקשות לשינויים:

בקשה לאישור שימוש בקנביס מסיבות רפואיות, או בקשה לחידוש רישיון או לשינוי מינון או לשינוי צורת צריכה, יוגשו בהתאם למפורט בסעיף זה.

Israeli Medical Cannabis Agency
Ministry of Health
P.O.B 1176 Jerusalem 91010
IMCA@moh.health.gov.il
Tel: * 5400 Fax: 02-6474810



היחידה לקנביס רפואי
משרד הבריאות
ת.ד. 1176 ירושלים 91010
IMCA@moh.health.gov.il
טל: *5400 פקס: 02-6474810

תאריך: יולי 2016	מספר הנוהל: 154	עדכון 3: מאי 2019	עמוד 119 מתוך 153
------------------	-----------------	-------------------	-------------------



חוזר היחידה לקנביס רפואי (יק"ר)			
רישיונות לשימוש בקנביס			
תאריך הנוהל: מרץ 2013	תאריך עדכון (4): מאי 2019	מספר הנוהל: 106	עמוד 7 מתוך 11

3.6.1 הרפוא הממליץ:

3.6.1.1. ההמלצה תוגש ע"י רופא מומחה (בעל תעודת מומחה ישראלית) אך ורק באבחנות אשר כתחום מומחיותו.

3.6.1.2. עבור חולים במוסדות סיעודיים ו/או ביחידות לטיפול בית, וכן עבור מטופלים המרותקים לביתם, מותר כי תינתן ההמלצה על פי הקריטריונים המפורטים בנהל זה, גם ע"י רופא מומחה בגריאטריה, פסיכיאטריה ו/או ברפואה פליאטיבית. הרופאים המועסקים ביחידות לטיפול בית של קופות החולים יוכלו להגיש המלצה בצירוף חתימת מנהל היחידה/המערך לטיפול בית.

3.6.2 מסמכים נדרשים:

3.6.2.1. בבקשה יש לכלול את כל הפרטים הנדרשים בהתאם לנהל זה ואת כל המסמכים המתעדים נתונים אלה.

3.6.2.2. לבקשה יש לצרף סיכום מידע רפואי מלא ועדכני מרופא המשפחה וכן דו"ח רכש תרופות של השנה האחרונה (או יותר משנה – אם רלוונטי).

3.6.2.3. בקשה שתגיע ללא כל הפרטים הנדרשים כמפורט בנהל זה, לא תינתן בה החלטה עד להשלמת הפרטים הנדרשים.

3.6.3. רופא יפרט דרכי התקשרות זמינות עימו ועם המטופל, כולל כתובת מעודכנת למשלוח דואר, דואר אלקטרוני ומספר טלפון זמין (עדיף מס' טלפון נייד) – כל האמור הן של הרופא והן של המטופל.

3.6.4. בקשה לחדש רישיון תוגש 45 ימי עבודה לפחות, לפני פקיעת תוקף 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.

3.6.5. במידה שמבוקשת הוספת משנע לקנביס (מנקודת הניפוק אל מקום השימוש כמצוין בבקשה), חובה לצרף צילום של תעודת הזהוית של המשנע.

3.6.6. בקשות לעדכון פרטי רישיון ללא שינויים מהותיים, כגון עקב שינוי במקום המגורים, בזהות המשנע או הרופא המטפל, ניתן להגיש גם בכתב בדואר רגיל (כמפורט בסעיף 3.6.7), בצירוף הרישיון המקורי ואסמכתאות למבוקש.

3.6.7. הפניה ל-"מנהל" תעשה על-ידי הרופא המומחה הממליץ, רק באמצעות **הטופס המקוון**. לטופס ניתן לצרף מסמכים נוספים בהתאם לנסיבות. הצרופות, ככל שנדרשות, יוספו ישירות למערכת המחשוב הייעודית, או ישלחו ליק"ר כמפורט מטה.

הבקשה או הפניה תועבר ל-"מנהל" באחת מן הדרכים:

בקשות לרישיונות לשימוש בקנביס ולכל שינוי ברישיון יש לשלוח בדרכים המפורטות מטה בלבד.

א. דואר אלקטרוני: yakar.metupalim@moh.health.gov.il

ב. דואר: משרד הבריאות, היחידה לקנביס רפואי (יק"ר), רחוב ירמיהו 39, ת.ד. 1176,

Israeli Medical Cannabis Agency
Ministry of Health
P.O.B 1176 Jerusalem 91010
IMCA@moh.health.gov.il
Tel: * 5400 Fax: 02-6474810



היחידה לקנביס רפואי
משרד הבריאות
ת.ד. 1176 ירושלים 91010
IMCA@moh.health.gov.il
טל: *5400 פקס: 02-6474810

תאריך: יולי 2016	מספר הנוהל: 154	עדכון 3: מאי 2019	עמוד 120 מתוך 153
------------------	-----------------	-------------------	-------------------



חוזר היחידה לקנביס רפואי (יק"ר)			
רישיונות לשימוש בקנביס			
תאריך הנוהל: מרץ 2013	תאריך עדכון (4) : מאי 2019	מספר הנוהל: 106	עמוד 8 מתוך 11

ירושלים, מיקוד 9101002

02-6474810

ג. פקס:

לברורים נוספים:

א. באתר היק"ר בכתובת:

https://www.health.gov.il/Subjects/cannabis/patients_and_physicians/Pages/default.aspx

08-6268000

ב. טלפון מוקד בירורים:

3.6.8. במידה וידרש מידע נוסף או השלמות למידע רפואי, יפנה היק"ר אל הרופא המטפל ו/או אל המטופל בבקשה להשלמות.

את ההשלמות והמסמכים הנוספים יכול המטופל להוסיף ישירות למערכת המחשוב. לאחר שכל החומרים הנדרשים התקבלו ביק"ר, הבקשה תועבר לבחינת רופא ביק"ר, בעל הסמכת מנהל לפי פקודת הסמים המסוכנים, ולקבלת החלטה בבקשה.

3.6.9. לבקשה שאושרה כמבוקש יופק רישיון/הוראות מסירה. בקשה שאושרה בחלקה או נדחתה – יישלח מכתב לרופא עם העתק למטופל.

3.7. בקשות לדיון חוזר וערר על החלטת "מנהל":

3.7.1. בשאלות שברפואה בלבד ולאחר מיצוי הדיון בפני המנהל (בדרג ראשון – בין מנהל הפועל ביק"ר ובין מנהל, רופא מומחה שעבר הכשרה והוסמך לתת רישיונות במקום עבודתו הציבורי), רשאי מטופל או רופא מטפל להגיש בכתב בקשה לדיון חוזר בדרג שני ביק"ר. הבקשה ליק"ר תכלול פירוט מהרופא המטפל של הנימוקים מדוע לדעתו טעה ה"מנהל" בהחלטתו ובצירוף תיעוד רפואי/ מקצועי המגבים את טענותיו. הבקשה תוגש בצירוף **טופס בקשה לדיון חוזר / ערר על החלטת "מנהל"**. דיון חוזר בדרג שני ביק"ר יכלול בחינה על ידי הרופא היועץ הראשי של היק"ר יחד עם מומחה נוסף אחד לפחות.

3.7.2. בשאלות שברפואה בלבד ורק לאחר מיצוי הדיון החוזר, רשאי הרופא מטפל להגיש בכתב ערר על ההחלטה לוועדת ערר. כתב הערר יוגש בצירוף **טופס בקשה לדיון חוזר / ערר על החלטת "מנהל"**, ויכלול פירוט מהרופא המטפל של הנימוקים מדוע לדעתו טעה ה"מנהל" בהחלטתו בדיון החוזר, בצירוף תיעוד רפואי/ מקצועי המגבים את טענותיו.

3.7.2.1. יו"ר ועדת הערר יהיה המשנה למנכ"ל או נציגו שיתמנה על ידו דרך כלל או אד הוק למקרה מסוים, וכן

2 רופאים מומחים לפחות שיקבעו על ידי המשנה למנכ"ל, דרך כלל או אד הוק למקרה מסוים.

3.7.3. היחידה לקנביס רפואי אחראית מנהלית לתיאום הדיון החוזר וכן לכינוס ועבודת ועדת הערר.

3.7.4. ועדת הערר רשאית לדחות על הסף ערר במקרים הבאים:

Israeli Medical Cannabis Agency
Ministry of Health
P.O.B 1176 Jerusalem 91010
IMCA@moh.health.gov.il
Tel: * 5400 Fax: 02-6474810



היחידה לקנביס רפואי
משרד הבריאות
ת.ד. 1176 ירושלים 91010
IMCA@moh.health.gov.il
טל: *5400 פקס: 02-6474810

תאריך: יולי 2016	מספר הנוהל: 154	עדכון 3: מאי 2019	עמוד 121 מתוך 153
------------------	-----------------	-------------------	-------------------



חוזר היחידה לקנביס רפואי (יק"ר)			
רישיונות לשימוש בקנביס			
תאריך הנוהל: מרץ 2013	תאריך עדכון (4): מאי 2019	מספר הנוהל: 106	עמוד 9 מתוך 11

- 3.7.4.1. הבקשה לערר אינה בשאלות שברפואה.
- 3.7.4.2. לא קיים דיון חוזר בדרג שני.
- 3.7.4.3. הערר אינו כולל מידע רפואי מפורט על מצבו העדכני של העורר ומיצי הטפולים המקובלים.
- 3.7.4.4. הערר אינו כולל התחייבות של הרופא המומחה לבצע את המעקב הרפואי, ככל שהערר ייתקבל.
- 3.7.4.5. 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.
- 3.7.4.6. במקרה בו החלטת ה"מנהל" התקבלה לאחר התייעצות עם ועדת התוויות כמפורט לעיל והערר אינו כולל כל מידע חדש.
- 3.7.4.7. ככל שהערר לא נדחה על הסף, תקיים ועדת הערר דיון ותקבל החלטה ברוב קולות.
- 3.7.5. החלטת הוועדה תשלח לרופא הפונה עם העתק ל"מנהל" ול"ק"ר, ליישום החלטת הוועדה.
- 3.8. הפסקת הטיפול בקנביס:**
- 3.8.1. על הרופא המטפל או מנהל, לפי העניין, חובה לשקול הפסקה או הפסקה זמנית של הטיפול בקנביס במצבים הבאים:
- 3.8.1.1. מצבי חירום פסיכיאטריים ובכללם מצב פסיכזי המלווה במסוכנות מיידית למטופל או לזולת.
- 3.8.1.2. תופעות לוואי העולות על התועלת מהקנביס.
- 3.8.1.3. חשד לשימוש לרעה ו/או להתמכרות.
- 3.8.1.4. המידע שעל פיו התבססה הבקשה אינו נכון או הפסיק להיות נכון.
- 3.8.1.5. כישלון טיפולי (חוסר יעילות).
- 3.8.1.6. היריון או הנקה.
- 3.8.1.7. הפסקת מעקב סדיר אצל הרופא.
- 3.8.1.8. סיבות נוספות על פי שיקול הרופא.
- 3.8.2. במקרים המזייבים הפסקה זמנית או קבועה, ישלח הרופא מייל לכתובת yakar.metupalim@moh.health.gov.il שכתרתו: הנמלצה להפסקת טיפול בקנביס.
- במייל יפורטו פרטי המטופל, עילת ההפסקה, וככל האפשר יצורפו אסמכתאות להמלצה, וכן את פרטי הרופא כולל דרכי התקשרות זמינים.
- היק"ר יצור קשר עם הרופא וידון בבקשה טרם קבלת הכרעה.

Israeli Medical Cannabis Agency
Ministry of Health
P.O.B 1176 Jerusalem 91010
IMCA@moh.health.gov.il
Tel: * 5400 Fax: 02-6474810



היחידה לקנביס רפואי
משרד הבריאות
ת.ד. 1176 ירושלים 91010
IMCA@moh.health.gov.il
טל: *5400 פקס: 02-6474810

תאריך: יולי 2016	מספר הנוהל: 154	עדכון 3: מאי 2019	עמוד 122 מתוך 153
------------------	-----------------	-------------------	-------------------



חוזר היחידה לקנביס רפואי (יק"ר)			
רישיונות לשימוש בקנביס			
תאריך הנוהל: מרץ 2013	תאריך עדכון (4): מאי 2019	מספר הנוהל: 106	עמוד 10 מתוך 11

4. אחריות ליישום:

- 4.1. רופאים / מטפלים / ממליצים
- 4.2. "מנהלים" כהגדרתם בסעיף 2א' לחוק זה
- 4.3. היחידה לקנביס רפואי (יק"ר)

5. מסמכים ישימים:

- 5.1. פקודת הסמים המסוכנים [נוסח חדש] התשל"ג-1973.
- 5.2. תקנות הסמים המסוכנים, תש"ס-1979.
- 5.3. האמנה היחידה לסמים נרקוטיים - "Single Convention on Narcotic Drugs" 1961.

6. נספחים:

- 6.1. בקשה לרישיון שימוש בקנביס רפואי טופס בקשה לדיון חוזר / ערר על החלטת "מנהל"
- 6.2. נספח לבקשה לטיפול מסייע בקנביס לחולי PTSD

7. תפוצה:

- 7.1. המנהל הכללי משרד הבריאות
- 7.2. המשנה למנכ"ל משרד הבריאות
- 7.3. ראש חטיבת המרכזים הרפואיים הממשלתיים
- 7.4. מנהלת המחלקה לרוקחות וטכנולוגיות רפואיות בחטיבת המרכזים הרפואיים הממשלתיים
- 7.5. ראש חטיבת רפואה
- 7.6. ראש חטיבת טכנולוגיות רפואיות, מידע ומחקר
- 7.7. סמנכ"ל הסברה ויחב"ל
- 7.8. דוברות משרד הבריאות
- 7.9. סמנכ"ל לפיקוח על קופות-חולים ושכ"ן
- 7.10. סמנכ"ל לתכנון תקצוב ותמחור
- 7.11. רופאים מחוזיים - ירושלים, תל-אביב, חיפה, מרכז, צפון, דרום
- 7.12. רוקחים מחוזיים - ירושלים, תל-אביב, חיפה, מרכז, צפון, דרום
- 7.13. המנהלים הרפואיים של קופות החולים

Israeli Medical Cannabis Agency
Ministry of Health
P.O.B 1176 Jerusalem 91010
IMCA@moh.health.gov.il
Tel: * 5400 Fax: 02-6474810



היחידה לקנביס רפואי
משרד הבריאות
ת.ד. 1176 ירושלים 91010
IMCA@moh.health.gov.il
טל: *5400 פקס: 02-6474810

חוזר משנה למנהל הכללי



משרד
הבריאות
לחיים בריאים יותר



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

תאריך: יולי 2016	מספר הנוהל: 154	עדכון 3: מאי 2019	עמוד 123 מתוך 153
------------------	-----------------	-------------------	-------------------



חוזר היחידה לקנביס רפואי (יק"ר)			
רישיונות לשימוש בקנביס			
תאריך הנוהל: מרץ 2013	תאריך עדכון (4) : מאי 2019	מספר הנוהל: 106	עמוד 11 מתוך 11

- 7.14 היועץ הרפואי הראשי ליק"ר
- 7.15 "מנהלים"
- 7.16 לשכת היועצת המשפטית
- 7.17 ההסתדרות הרפואית בישראל (הר"י)

8. תחולה:

נהלים אלה בתוקף מידי וכל שינויי בהם יחייב בהם נעשה בכתב ופורסם.

כתבי הנוהל:	תפקיד:	חתימה ותאריך:
ד"ר מיכאל דור	יועץ רפואי ראשי ליק"ר	
ד"ר מלכה לזר	יועצת רפואית ליק"ר	
ד"ר דיני טישלר אורקין	יועצת רפואית ליק"ר	
בועז אלבו (M.Sc)	מנהל תחום מו"פ, איכות והכשרה מקצועית – יק"ר	
מנר' יובל לנדשפט	מנהל האגף לפיקוח והסדרת מערך הקנביס הרפואי	
מאשר הנוהל:	תפקיד:	חתימה ותאריך:
פרופ' איתמר גרוטו	משנה למנהל הכללי, משרד הבריאות	

Israeli Medical Cannabis Agency
Ministry of Health
P.O.B 1176 Jerusalem 91010
IMCA@moh.health.gov.il
Tel: * 5400 Fax: 02-6474810



היחידה לקנביס רפואי
משרד הבריאות
ת.ד. 1176 ירושלים 91010
IMCA@moh.health.gov.il
טל: *5400 פקס: 02-6474810

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

תאריך: יולי 2016	מספר הנוהל: 154	עדכון 3: מאי 2019	עמוד 124 מתוך 153
------------------	-----------------	-------------------	-------------------

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



חוזר היחידה לקנביס רפואי (יק"ר)			
עבודת ועדת ההתוויות לשימוש בקנביס			
תאריך הנוהל: מרץ 2013	תאריך עדכון: מאי 2019	מספר הנוהל: 105	עמוד 1 מתוך 5

1. רקע כללי

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] התשל"ג 1973 (להלן – הפקודה), קנביס – CANNABIS – הוא חומר המוגדר כ"סם מסוכן" שחל לגביו איסור שימושי אלא אם ניתן לדבר רישיון כדון. 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 פיהן. בנוסף להוראות הפקודה והתקנות, האמנה היחידה לסמים נרקוטיים ("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 היחידה לקנביס רפואי.

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

בהתאם להחלטת הממשלה 1587 מיום 26.09.2016, להסדרת תחום הקנביס לשימוש רפואי ולמחקר, פרסם משרד הבריאות באתר המשרד את אוסף המסמכים הרשמיים (IMC-Cannacopeia), ובו הנהלים, ההוראות ואמות המידה לעיסוק בתחומי הקנביס לשימוש רפואי ברמת איכות נאותה. כל עיסוק או מגע בקנביס בארץ, ובכלל זה מחקר בקנביס, מחויב ברישיונות מתאימים מאת ה-"מנהל", כהגדרתו בפקודה, ובקיום תנאים.

מטרת הנוהל: קביעת נהלי עבודת ועדת ההתוויות

2. הגדרות (בחזור זה) –

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

Israeli Medical Cannabis Agency
Ministry of Health
P.O.B 1176 Jerusalem 91010
IMCA@moh.health.gov.il
Tel: * 5400 Fax: 02-6474810



היחידה לקנביס רפואי
משרד הבריאות
ת.ד. 1176 ירושלים 91010
IMCA@moh.health.gov.il
טל: *5400 פקס: 02-6474810

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

תאריך: יולי 2016	מספר הנוהל: 154	עדכון: 3: מאי 2019	עמוד 125 מתוך 153
------------------	-----------------	--------------------	-------------------



חוזר היחידה לקנביס רפואי (יק"ר)			
עבודת ועדת ההתוויות לשימוש בקנביס			
תאריך הנוהל: מרץ 2013	תאריך עדכון: מאי 2019	מספר הנוהל: 105	עמוד 2 מתוך 5

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.
- 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 ועדת 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 ככל שיובא בפניה על ידי יו"ר הוועדה (כגון: דרכי שימוש, מינונים, משטר מינונים וכל היוצא באלה ובשאלות 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 והוכרו או במקרים חריגים אחרים.
- 3.2.4 קיבלה ועדת ההתוויות החלטה לפי סעיף קטן זה, תחייב את ה"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 יו"ר הוועדה.
- 3.3.2 יו"ר הוועדה יקבע את סדר יום הוועדה.
- 3.3.3 בקשות להעלות נושאים לדיון בפני ועדת ההתוויות יוגשו למנהל היק"ר או לסגנו, אשר יעבירם ליו"ר יחד עם חוות דעתו בנושא.
- 3.3.4 יו"ר הוועדה יחליט אם להעביר הבקשה לדיון בפני הוועדה, בתנאים או ללא תנאי, או לדחות את הבקשה.

Israeli Medical Cannabis Agency
Ministry of Health
P.O.B 1176 Jerusalem 91010
IMCA@moh.health.gov.il
Tel: * 5400 Fax: 02-6474810



היחידה לקנביס רפואי
משרד הבריאות
ת.ד. 1176 ירושלים 91010
IMCA@moh.health.gov.il
טל: *5400 פקס: 02-6474810

תאריך: יולי 2016	מספר הנוהל: 154	עדכון 3: מאי 2019	עמוד 126 מתוך 153
------------------	-----------------	-------------------	-------------------



חוזר היחידה לקנביס רפואי (יק"ר)			
עבודת ועדת ההתוויות לשימוש בקנביס			
תאריך הנוהל: מרץ 2013	תאריך עדכון: מאי 2019	מספר הנוהל: 105	עמוד 3 מתוך 5

3.4. עבודת הוועדה:

- 3.4.1. אחריות מנהלית לעבודת ועדת ההתוויות – היק"ר.
- 3.4.2. תדירות הישיבות תיקבע על פי כמות הנושאים המיועדים לדיון, ולפחות פעמיים בשנה.
- 3.4.3. דיוני הוועדה יתקיימו על סמך חומר ונתונים כתובים, שיועברו מבעוד מועד לחברי הוועדה.
- 3.4.4. הוועדה תקיים דיונים בהרכב הכולל לכל הפחות את הי"ר או נציגו, רופא מומחה אחד ורוקח אחד.
- 3.4.5. בוועדה יתקיים דיון פתוח שבסיומו המלצות הוועדה ינומקו ויתועדו בסיכום הישיבה. בתיעוד ההחלטות ירשמו גם נימוקי דעת מיעוט, ככל שתהיה.

3.5. טיפול בהמלצות:

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

4. אחריות ליישום:

- 4.1. לשכת משנה למנכ"ל
- 4.2. היחידה לקנביס רפואי (יק"ר)
- 4.3. רופאים בעלי הסמכת "מנהל"
- 4.4. חברי ועדת התוויות

Israeli Medical Cannabis Agency
Ministry of Health
P.O.B 1176 Jerusalem 91010
IMCA@moh.health.gov.il
Tel: * 5400 Fax: 02-6474810



היחידה לקנביס רפואי
משרד הבריאות
ת.ד. 1176 ירושלים 91010
IMCA@moh.health.gov.il
טל: *5400 פקס: 02-6474810

תאריך: יולי 2016	מספר הנוהל: 154	עדכון 3: מאי 2019	עמוד 127 מתוך 153
------------------	-----------------	-------------------	-------------------



חוזר היחידה לקנביס רפואי (יק"ר)			
עבודת ועדת ההתוויות לשימוש בקנביס			
תאריך הנוהל: מרץ 2013	תאריך עדכון: מאי 2019	מספר הנוהל: 105	עמוד 4 מתוך 5

5. מסמכים ישימיים:

- 5.1. פקודת הסמים המסוכנים [נוסח חדש] התשל"ג-1973.
- 5.2. תקנות הסמים המסוכנים, תש"ם-1979.
- 5.3. האמנה היחידה לסמים נרקוטיים - "Single Convention on Narcotic Drugs" 1961.

6. נספחים: אין

7. תפוצה:

- 7.1. המנהל הכללי משרד הבריאות
- 7.2. המשנה למנכ"ל משרד הבריאות
- 7.3. ראש חטיבת רפואה
- 7.4. ראש חטיבת טכנולוגיות רפואיות, מדע ומחקר
- 7.5. סמנכ"ל הסברה ויחב"ל
- 7.6. דוברות משרד הבריאות
- 7.7. סמנכ"ל לפיקוח על קופות-חולים ושכ"ן
- 7.8. סמנכ"ל לתכנון תקצוב ותמחור
- 7.9. רופאים מחוזיים
- 7.10. רוקחים מחוזיים
- 7.11. לשכת היועצת המשפטית
- 7.12. ראש חטיבת המרכזים הרפואיים הממשלתיים
- 7.13. מנהלת המחלקה לרוקחות וטכנולוגיות רפואיות בחטיבת המרכזים הרפואיים הממשלתיים
- 7.14. מנהלים רפואיים של קופות החולים

Israeli Medical Cannabis Agency
Ministry of Health
P.O.B 1176 Jerusalem 91010
IMCA@moh.health.gov.il
Tel: * 5400 Fax: 02-6474810



היחידה לקנביס רפואי
משרד הבריאות
ת.ד. 1176 ירושלים 91010
IMCA@moh.health.gov.il
טל: *5400 פקס: 02-6474810

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

חוזר משנה למנהל הכללי



משרד
הבריאות
לחיים בריאים יותר



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

תאריך: יולי 2016	מספר הנוהל: 154	עדכון 3: מאי 2019	עמוד 128 מתוך 153
------------------	-----------------	-------------------	-------------------



חוזר היחידה לקנביס רפואי (יק"ר)



עבודת ועדת ההתוויות לשימוש בקנביס

תאריך הנוהל: מרץ 2013	תאריך עדכון: מאי 2019	מספר הנוהל: 105	עמוד 5 מתוך 5
-----------------------	-----------------------	-----------------	---------------

8. תחולה:

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

<u>כתבי הנהל:</u> ד"ר מיקי דור ד"ר מלכה לור ד"ר דיני טישלר אורקין בועז אלבו (M.Sc) מג"ר יובל לנדשפט	<u>תפקיד:</u> יועץ רפואי ראשי ליק"ר יועצת רפואית ליק"ר יועצת רפואית ליק"ר מנהל תחום מ"פ, איכות והכשרה מקצועית מנהל האגף לפיקוח והסדרת מערך הקנביס הרפואי	<u>חתימה ותאריך:</u>
<u>מאשר הנהל:</u> פרופ' איתמר גרוטו	<u>תפקיד:</u> משנה למנהל הכללי, משרד הבריאות	<u>חתימה ותאריך:</u>

Israeli Medical Cannabis Agency
Ministry of Health
P.O.B 1176 Jerusalem 91010
IMCA@moh.health.gov.il
Tel: * 5400 Fax: 02-6474810



היחידה לקנביס רפואי
משרד הבריאות
ת.ד. 1176 ירושלים 91010
IMCA@moh.health.gov.il
טל: *5400 פקס: 02-6474810

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

תאריך: יולי 2016	מספר הנוהל: 154	עדכון 3: מאי 2019	עמוד 129 מתוך 153
------------------	-----------------	-------------------	-------------------

נספח ג': תופעות לוואי ואינטראקציות עיקריות בשימוש בקנביס רפואי



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

תופעות לוואי ואינטראקציות עיקריות בשימוש בקנביס רפואי

בעריכת קונסלטיבן 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 הנוזקים האפשריים של השימוש בקנביס הרפואי.

החומרים הפעילים בקנביס נקשרים לרצפטורים קנבינואידיים במסלולי הכאב במוח ובחוט השדרה ומובילים לשינוך 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 ביופולרית, בעיקר בשל תופעות הלוואי האפשריות של הקנבינואידים הפסיכופרופים, כמו דיספוריה, חרדה, תגובות של פאניקה ופסיכוזה⁽³⁾.

אצל מטופלים מבוגרים הסובלים ממחלות קרדיווסקולריות עולה הסיכון לשינויים בלחץ דם, טכיקרדיה, התקף לב, הישנות איירוע תעוקת לב, קרדיומיופטיה, 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 דווחו אף הם⁽⁴⁾.

מטופלים מבוגרים הסובלים מירידה נוירוקוגניטיבית חשופים יותר לירידה בזיכרון, ירידה בריכוז, סדציה מוגברת, ונפילות בשל תופעת 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 לפארינגיטיס, ריניטיס, אסתמה, ברוניטיס, דלקות ריאה, אמפיזמה וסרטן ריאות⁽¹²⁻¹⁴⁾.

קנביס רפואי הינו תכשיר צמחי שתהליך גידולו אינו מבוקר כמקובל לגבי תכשירים רפואיים. הוא עלול להכיל מזהמים (חידקים, פטריות ועובשים, כמו גם מזהמים אורגניים ואנאורגניים, מתכות כבדות וזרחניים אורגניים). ריכוז החומרים הפעילים בצמחים אינו קבוע. השונות קיימת בין חלקי הצמח השונים, הזנים השונים, המגדלים ועונת. כתוצאה מכך, המטופלים עלולים לסבול מזהומים שונים ומתקופות של מינון יתר או תת מינון העלולים לגרום לתסמיני הרעלה או תופעות גמילה בהתאם⁽¹⁵⁾.

יש לנקוט אמצעי זהירות על מנת למנוע גישה של ילדים לתכשיר. תופעות הלוואי ותסמיני ההרעלה 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 לספסיות)⁽¹¹⁾.

תאריך: יולי 2016	מספר הנוהל: 154	עדכון 3: מאי 2019	עמוד 130 מתוך 153
------------------	-----------------	-------------------	-------------------



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

תופעות הלוואי האקוטיות בשימוש בקנביס רפואי (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 הטורשת הנפוצה.
4. דלקות בדרכי השתן.
5. חרדה במשתמשים חדשים, תופעות פסיכוטיות (במיוחד גבוה).
6. תסמינים נוירולוגיים כגון: קואורדינציה ירודה, ירידה בכוח שריר, סדציה ושינה, קשוי ריכוז, שינויים בפעילות פסיכומטריות, דיבור לא ברור והאטה בזמן התגובה.
7. ירידה בפעילות קוגניטיבית.
8. פגיעה בערנות ועליה בסיכון לתאונות, במידה שהמטופל נהג 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 (2,3,7,8,10,11):

1. תלולות
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, פרוולקטין 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 שיפוט 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.

תאריך: יולי 2016	מספר הנוהל: 154	עדכון 3: מאי 2019	עמוד 131 מתוך 153
------------------	-----------------	-------------------	-------------------

אינטראקציות עיקריות של הקנביס הרפואי

תוצאות האינטראקציה (14,15)	קבוצה פרמקולוגית/ חומר פעיל	שם מסחרי בישראל ⁽¹³⁾	הערות (1,4-9,11,14,15)
עליה בפעילות/רעילות התכשירים בשילוב עם קנביס	אופיואידים לטיפול בכאבים	TRAMADOL, TRAMAL, ZALDIAR;	עליה בסיכון לדיכוי נשימתי הנגרם ע"י הקנביס
	ברביטוראטים	Phenobarbital	עליה בסיכון לסדציה, כנראה בשל עידוב בפיני הברביטוראטים.
	תכשירים המכילים קנבינואידים		שילוב של קנבינואידים (במתן פומי או בשאיפה) אינו מומלץ, בשל העליה 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 מוסקריניים)		בשילוב זה, בנוסף לעליה בסיכון לדיכוי נשימתי, קיים סיכון לטיכיקרדיה וסחרחורת
	SSRI'S		עליה בסיכון למאניה
	תכשירים סימפטומטיים אמפטמינים, קוקאין וכד'		השילוב עלול לגרום לעליה בלחץ דם, טכיקרדיה וקורדיטופקסיות
	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.

עמוד 132 מתוך 153

עדכון 3: מאי 2019

מספר הנוהל: 154

תאריך: יולי 2016

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

תאריך: יולי 2016	מספר הנוהל: 154	עדכון 3: מאי 2019	עמוד 133 מתוך 153
------------------	-----------------	-------------------	-------------------

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	

עמוד 134 מתוך 153

עדכון 3: מאי 2019

מספר הנוהל: 154

תאריך: יולי 2016

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

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

תאריך: יולי 2016	מספר הנוהל: 154	עדכון 3: מאי 2019	עמוד 135 מתוך 153
------------------	-----------------	-------------------	-------------------



ארגון הרוקחות
בישראל
The Pharmaceutical
Society of Israel
הוועדה המייעצת
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. CMAJ;178:1669-78, 2008.
- 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 ב': קנביס. Pharmaline, 2008; 33: 34-40.
- 8 - Pertwee RG: Cannabis and Cannabinoids. Pharmacology and rationale for clinical use. Forsch Komplementarmed; 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, לשפון 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. 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.oid.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.

תאריך: יולי 2016	מספר הנוהל: 154	עדכון 3: מאי 2019	עמוד 136 מתוך 153
------------------	-----------------	-------------------	-------------------

נספח ד': צריכת קנביס למטרות רפואיות בעוגיות

www.health.gov.il

המנהל הכללי
Director General

משרד
הבריאות
לחיים בריאים יותר

ד"ר 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 ששכנתי ובחנתי הדבר, מסקנתי היא שאכן אין מקום להמשיך 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: 02-5655966

המנהל הכללי
משרד הבריאות
ת.ד. 1176 ירושלים 91010
mankal@moh.health.gov.il
טל: 02-5081309 פקס: 02-5655966

תאריך: יולי 2016	מספר הנוהל: 154	עדכון 3: מאי 2019	עמוד 137 מתוך 153
------------------	-----------------	-------------------	-------------------

www.health.gov.il

המנהל הכללי
Director General

משרד הבריאות
לחיים בריאים יותר

-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. יצוין, 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 אידוי, 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 אידוי או חליטה של התפרחות המיובשות, בליעת תמצית הצמח שנמנהל 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.

יצוין, 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 המאושר 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: 02-5655986

המנהל הכללי
משרד הבריאות
ת.ד. 1176 ירושלים 91010
mankal@moh.health.gov.il
טל: 02-5081309 פקס: 02-5655986

תאריך: יולי 2016	מספר הנוהל: 154	עדכון 3: מאי 2019	עמוד 138 מתוך 153
------------------	-----------------	-------------------	-------------------

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 מג"ר 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:

- יש אלטרנטיבות לעוגיות - תפרחות מיובשות לעישון או אידי 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.
- 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 מפאה מוצקה לפאה נוזלית.
- מבחינת מדיניות רפואית ופרמקולוגית ראויה, יש להקטין מספר סוגי המוצרים המכילים קנביס.
- 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 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.

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 פרוטטלית מול ועדת ההיגוי) ולשקול שוב בסיום ההליך, בנפש חפצה, את ההחלטה.

בהמשך נשמעו טענות חברת תיקוף עולם וחברת קנבליס, בכתב ובעל פה מול ועדת ההיגוי, ובנוסף, נפגשתי אישית עם פרופ' ראובן אור, מנהל המחלקה להשתלת מוח עצם בבית חולים הדסה (ומי שהיה באותו מועד גם היועץ המדעי של חברת קנבליס למרות שהדבר לא צויין על ידו במפגש עימם). במפגש זה הדגיש פרופ' אור את שביעות הרצון של המטופלים מהעוגיות (שאין 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

תאריך: יולי 2016	מספר הנוהל: 154	עדכון 3: מאי 2019	עמוד 139 מתוך 153
------------------	-----------------	-------------------	-------------------

www.health.gov.il



המנהל הכללי
Director General

משרד
הבריאות
לחיים בריאים יותר

-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 דם כי תהליך היצור 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 גילטין, כנראה בגלל הפעלת מיצי המרה ומנגנוני ספיגה לימפטיים, היות ובמקרה של עוגיות החומר הפעיל ניתן ביחד עם אוכל" (דבר שאין בו מענה לשאלה מדוע אם כן טיפוף מיצויי 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 לצורך 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 נשלים.

הוצגו מסמכים המתייחסים למחקר שנערך בתל השומר, במחלקה להמטולוגיה אונקולוגיה ילדים בתל השומר ומכתבם של פרופ' 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 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

תאריך: יולי 2016	מספר הנוהל: 154	עדכון 3: מאי 2019	עמוד 140 מתוך 153
------------------	-----------------	-------------------	-------------------

www.health.gov.il

המנהל הכללי
Director General

**משרד
הבריאות**
לחיים 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 עוזרות 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 פרופ' אור שהדגיש, כי לשיטתו המבחן הוא מבחן התגובה ואם מטופל מגיב טוב לעוגיה יש לאפשר לו אפשרות זו.

כמו כן, טענות שתי החברות לזכויות ולאינטרסים כלכליים בענין ואף את אלה שקלתי במכלול השיקולים.

דין:

לאחר שעיינתי היטב במסמכים השונים ושבתי 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 פרופ' 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 שמסקללים 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 fax: 02-5655966

תאריך: יולי 2016	מספר הנוהל: 154	עדכון 3: מאי 2019	עמוד 141 מתוך 153
------------------	-----------------	-------------------	-------------------

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 (וידוע לי היטב שישנם מוצרים לילדים בצורת סוכריות, אך אילו כאמור החריגים). דווקא מתוך רצון להתייחס לקנביס באמות מידה רפואיות, ולא כאל רפואה עממית, אני 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 ושקלתי הדברים, אני רואה מקום להמשיך אישור ייצור העוגיות, בכפוף לחריג צטייני לעיל, ויש להודיע על כך לנוגעים בדבר על מנת שיערכו לכך בהתאם.

מוצר "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

העתק: 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: 02-5655986

המנהל הכללי
משרד הבריאות
ת.ד. 1176 ירושלים 91010
mankal@moh.health.gov.il
טל: 02-5081309 פקס: 02-5655986

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

תאריך: יולי 2016	מספר הנוהל: 154	עדכון 3: מאי 2019	עמוד 142 מתוך 153
------------------	-----------------	-------------------	-------------------

19- 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).

עמוד 143 מתוך 153	עדכון 3: מאי 2019	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).

תאריך: יולי 2016	מספר הנוהל: 154	עדכון 3: מאי 2019	עמוד 144 מתוך 153
------------------	-----------------	-------------------	-------------------

27. E. Frider 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. Sava, 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, Dussossoy 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).

עמוד 145 מתוך 153	עדכון 3: מאי 2019	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 8' 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. Andreaskos, R. Mechoulam, M. Feldmann. The non-psychoactive cannabis-constituent cannabidiol is an oral anti-arthritis 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 quantative systemic review, BMJ. 323, 16-21 (2001).

תאריך: יולי 2016	מספר הנוהל: 154	עדכון 3: מאי 2019	עמוד 146 מתוך 153
------------------	-----------------	-------------------	-------------------

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 Pharmacokinetiks. 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).

תאריך: יולי 2016	מספר הנוהל: 154	עדכון 3: מאי 2019	עמוד 147 מתוך 153
------------------	-----------------	-------------------	-------------------

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-kB 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).

תאריך: יולי 2016	מספר הנוהל: 154	עדכון 3: מאי 2019	עמוד 148 מתוך 153
------------------	-----------------	-------------------	-------------------

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).

עמוד 149 מתוך 153	עדכון 3: מאי 2019	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. Beerli, 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).

עמוד 150 מתוך 153	עדכון 3: מאי 2019	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: Δ9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and Δ9-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).

תאריך: יולי 2016	מספר הנוהל: 154	עדכון 3: מאי 2019	עמוד 151 מתוך 153
------------------	-----------------	-------------------	-------------------

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).

עמוד 152 מתוך 153	עדכון 3: מאי 2019	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 physiological 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.antidrug.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).

תאריך: יולי 2016	מספר הנוהל: 154	עדכון 3: מאי 2019	עמוד 153 מתוך 153
------------------	-----------------	-------------------	-------------------

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)

