

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

Pharmaton® Vitality

DENOMINACIÓN DISTINTIVA:

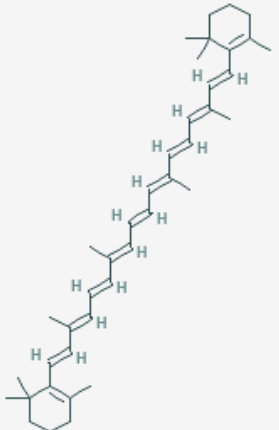
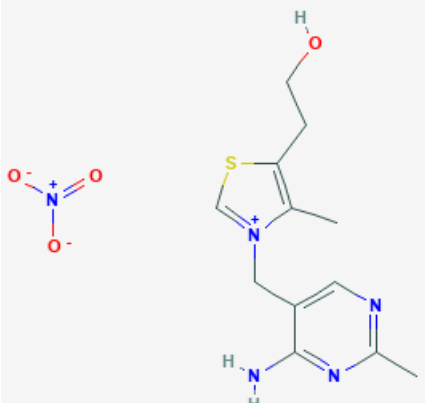
Pharmaton® Vitality

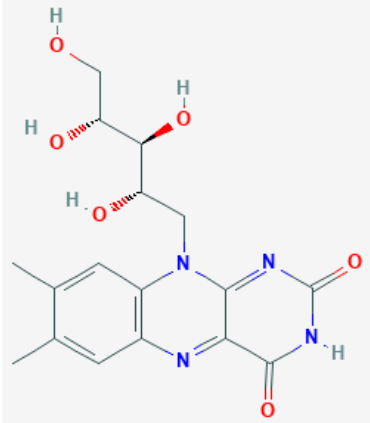
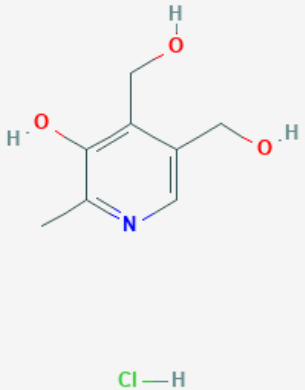
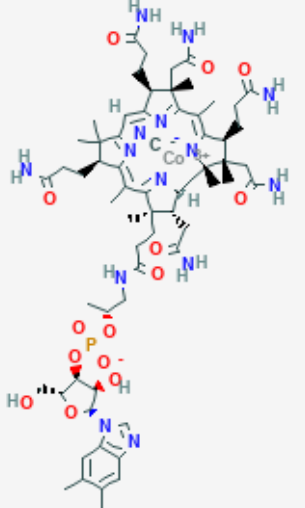
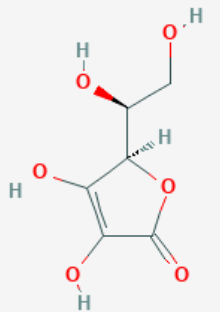
DENOMINACIÓN GENÉRICA:

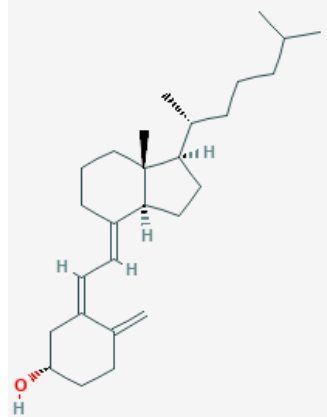
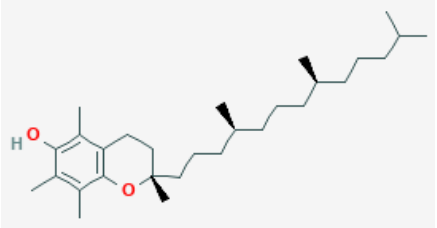
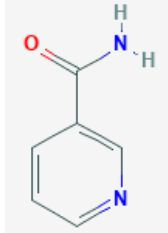
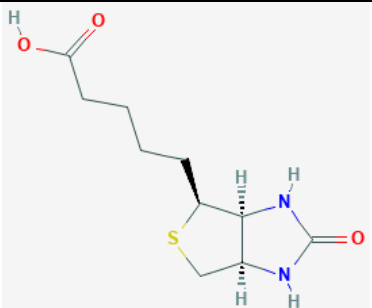
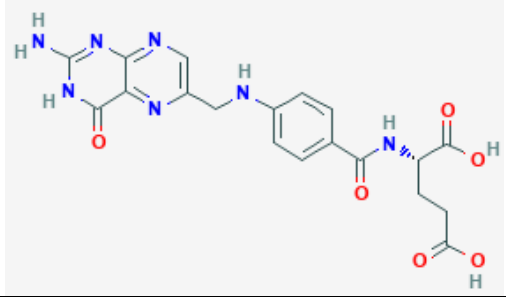
Vitaminas, minerales y extracto estandarizado de Ginseng G115®

FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN:

Tabletas recubiertas

Fórmula: Cada Tableta Recubierta contiene: Extracto estandarizado de Panax ginseng Pharmaton G115 ajustado a 4 % de ginsenósidos	40 mg	Estructura/fórmula química
Betacaroteno	4.80 mg	
Nitrato de tiamina (Vitamina B1)	1.4 mg	

Riboflavina (Vitamina B2)	1.6 mg	
Clorhidrato de piridoxina (Vitamina B6)	2 mg	
Cianocobalamina (Vitamina B12)	1 mcg	
Ácido ascórbico (Vitamina C)	60 mg	

Colecalciferol (Vitamina D3)	200 UI	
Acetato de todo-rac- α -tocoferilo (Vitamina E)	14.9 mg	
Nicotinamida	18 mg	
Biotina	0.15 mg	
Acido fólico	0.20 mg	
Hierro (como 31.26 m g de sulfato ferroso, desecado)	10 mg	FeSO ₄
Cobre (como 5.02 mg de sulfato de cobre (II), desecado)	2 mg	CuSO ₄
Selenio	50 mcg	Na ₂ SeO ₃

(como 110 m cg de selenito de sodio, desecado)		
Manganeso (como 7.70 mg de sulfato de manganeso monohidratado)	2.5 mg	MnSO ₄ ·H ₂ O
Magnesio (como 66.30 m g de óxido de magnesio)	40 mg	MgO
Zinc (como 2.75 mg de sulfato de zinc)	1 mg	ZnSO ₄
Calcio (como 327.74 mg de fósforo dibásico de calcio, anhidro)	100 mg	Ca ₃ (PO ₄) ₂
Excipiente c.b.p.	1 tableta recubierta	--

INDICACIONES TERAPÉUTICAS:

Auxiliar para estados de cansancio (por ejemplo, causados por estrés), sensación de debilidad. Para las deficiencias de los componentes de la fórmula. Ayuda a mejorar el desempeño físico.

FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA:

El extracto estandarizado de ginseng G115® eleva los niveles generales de actividad celular, expresados por un marcado incremento en las capacidades físicas y mentales. Este es un extracto complejo que contiene más de 200 sustancias, lo que hace muy difícil realizar estudios farmacocinéticos. Sin embargo, se han llevado a cabo estudios farmacocinéticos con los ginsenósidos individuales purificados en varias especies animales. Después de la administración del Rb1 por vía intravenosa, los niveles séricos declinan biexponencialmente con vida media en la fase beta de 14.5 horas. La mayor parte de la eliminación urinaria del ginsenósido Rb1 en orina se realiza en las primeras 48 horas posterior a su administración. El extracto estandarizado de Ginseng 115® mejora la capacidad de resistencia y el poder de recuperación del organismo ante situaciones de estrés mental. También se ha demostrado que mejora la atención y la capacidad de memoria y que es un metabolito activo en las funciones cognitivas.

Las vitaminas, minerales y oligoelementos corrigen y previenen el mal funcionamiento del metabolismo celular en situaciones con demandas incrementadas. La baja ingesta de vitaminas, minerales y oligoelementos, pueden causar trastornos como debilidad, cansancio, decremento de la vitalidad, menor resistencia al estrés y una lenta convalecencia. Las vitaminas del complejo B contenidas en la fórmula, son necesarias para las funciones metabólicas normales. La composición y dosis de los componentes de la preparación fueron elegidos en base a los requerimientos diarios recomendados en Europa.

La vitamina A designa un grupo de compuestos, llamados retinoides, esenciales para el mantenimiento de la integridad epitelial, proliferación celular, reproducción e integridad del sistema inmune. Se absorbe a través de la mucosa intestinal, que interviene en su complejo metabolismo. Las vitaminas integrantes del complejo B funcionan como coenzimas que participan en diversas reacciones bioquímicas relacionadas con el metabolismo. En general se absorben por vía intestinal, y después de distribuirse de formas individuales, se excretan por la orina. El ácido ascórbico es importante debido a su acción antioxidante, a su actividad en el metabolismo, principalmente durante el crecimiento y estados de recuperación y por su intervención en la formación de hemoglobina. Se absorbe fácilmente, se distribuye ampliamente y se elimina por la orina.

La vitamina D participa en el metabolismo óseo al regular la homeostasis mineral. Se absorbe fácilmente al administrarse por vía oral, se distribuye en sangre unida a albúmina y proteínas plasmáticas y se metaboliza en el hígado. La vitamina E tiene una importante función antioxidante. La niacina (nicotinamida) es componente de coenzimas metabólicas, su metabolismo es regulado a nivel celular y sistémico enzimáticamente, se elimina por la orina.

La rutina inhibe la reacción inflamatoria, dando lugar a mejoras significativas en la microcirculación. Se absorbe a través de la mucosa gastrointestinal, una vez absorbida, es eliminada por la vía hepática o por el sistema mononuclear fagocítico. Algunos estudios citan que se puede eliminar por el jugo pancreático.

El sulfato ferroso se absorbe principalmente a nivel intestinal. El potasio es el catión que se encuentra en mayor proporción a nivel intracelular, donde debe estar en equilibrio con los iones de cloro y con los de bicarbonato y en el caso de los eritrocitos, con la hemoglobina. Interviene además en algunos procesos metabólicos. El calcio, conjuntamente con el fósforo y manganeso, es necesario para la adecuada mineralización ósea y dental. El flúor es constituyente de dientes y del esmalte dental, se absorbe fácilmente a nivel intestinal y se excreta en la orina. El zinc posee las propiedades de precipitar las proteínas y de formar parte de ciertas enzimas, en tanto que el cobre está relacionado con la movilización tisular del hierro. El magnesio interviene en la conducción nerviosa, en la contracción muscular y en la activación enzimática. La lecitina, es hidrolizada por la mucosa intestinal, la cual se distribuye al hígado para liberar colina.

Estudios clínicos

La eficacia y la seguridad de la combinación del extracto de panax ginseng G115 Pharmaton, vitaminas y minerales han sido investigadas en 4 estudios clínicos, con los siguientes resultados:

Se llevó a cabo un estudio clínico prospectivo, aleatorizado, doble ciego para evaluar los efectos de 1 cápsula por día de la combinación de extracto de panax ginseng G115 Pharmaton, vitaminas y minerales en la Calidad de Vida (mediante un cuestionario estandarizado de 11 preguntas) en comparación con un multivitamínico sin ginseng. Un total de 501 pacientes completaron el estudio. Luego de 3 meses de tratamiento, el grupo

que recibió la combinación de extracto de panax ginseng G115 Pharmaton, vitaminas y minerales evidenció una mejoría media estadísticamente significativa de 11,9 puntos ($p < 0,0001$) en el puntaje total del índice de Calidad de Vida, en comparación con una mejoría media no estadísticamente significativa de 6,4 puntos para el grupo que recibió multivitamínicos sin ginseng.

Además, en el ítem del cuestionario de Calidad de Vida en el que se pregunta : ¿Que nivel de energía o vigor tiene?, el grupo que recibió la combinación de extracto de panax ginseng G115 Pharmaton, vitaminas y minerales tuvo un incremento medio estadísticamente significativo de 1,17 puntos ($p < 0,0001$), frente a un aumento medio no estadísticamente significativo de 0,75 puntos en el grupo que recibió un multivitamínico sin ginseng.

En un estudio clínico, no comparativo, de diseño abierto, a largo plazo (6 meses), la eficacia de la combinación de extracto de panax ginseng G115 Pharmaton, vitaminas y minerales se evaluó en 310 pacientes ambulatorios. Todos los pacientes incluidos obtuvieron un puntaje basal total de entre 51 a 102 en la Escala de Evaluación Clínica en Geriatria (Clinical Assessment Scale in Geriatrics, CASG) que consiste en una escala ordinal aplicada a 17 ítems, entre ellos el "deterioro de la memoria reciente" y "fatiga". Luego de 6 meses de tratamiento con 1 cápsula por día de la combinación de extracto de panax ginseng G115 Pharmaton, vitaminas y minerales, se observó una reducción de 1,2 puntos en el parámetro de "deterioro de la memoria reciente" de la escala CASG respecto de un puntaje basal de 4,6 ($p < 0,001$). Asimismo, se informó una disminución de 1,9 puntos en el parámetro "fatiga" de la CASG respecto de un puntaje basal de 4,0 ($p < 0,001$).

Se llevó a cabo un estudio clínico multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, para evaluar la tolerabilidad y seguridad como criterio de valoración primario de una combinación de extracto de panax ginseng G115 Pharmaton, vitaminas y minerales. La calidad del sueño se evaluó como parámetro de eficacia secundario. Un total de 97 sujetos recibieron en forma aleatoria la combinación o un placebo. Al cabo de 28 días de tratamiento con 1 comprimido recubierto por día de la combinación de extracto de panax ginseng G115 Pharmaton, vitaminas y minerales, el 30,8 % de los sujetos que recibieron el producto de la combinación informaron eventos adversos, siendo las náuseas y los vómitos los más frecuentes, en tanto que el grupo de placebo informó eventos adversos en el 9,4 % de los casos, diferencia que fue estadísticamente significativa entre los grupos ($p < 0,05$). No obstante ello, la tolerabilidad fue calificada como excelente en ambos grupos. Asimismo, el 87,7 % de los sujetos tratados calificaron su calidad de sueño como "sin cambios" durante el uso de la combinación de extracto de panax ginseng G115 Pharmaton, vitaminas y minerales.

Para investigar los efectos de una combinación de extracto de panax ginseng G115 Pharmaton, vitaminas y minerales sobre el rendimiento mental (lo que incluye la calidad de la memoria) y la fatiga en sujetos que trabajaban en el turno de la noche, se llevó a cabo un estudio clínico doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo. Un total de 32 sujetos recibieron en forma aleatoria el tratamiento activo o el placebo. Después de 12 semanas de tratamiento con 1 comprimido recubierto por día de la combinación de

extracto de panax ginseng G115 Pharmaton, vitaminas y minerales, se informaron los siguientes resultados:

En lo que respecta al factor "Calidad de la Memoria", se identificó una triple interacción significativa entre la dosis, la semana y el momento de la realización de la prueba, en cada uno de los días del estudio. El grupo que recibió la combinación de extracto de panax ginseng G115 Pharmaton, vitaminas y minerales fue superior al placebo a las 08:00 ($p = 0,0052$), 12:00 ($p = 0,0102$), 14:00 ($p = 0,0086$) horas al final de la semana 12, lo que significa que la administración de la combinación de extracto panax ginseng G115 Pharmaton, vitaminas y minerales fue un factor que contribuyó a la calidad de la memoria en el grupo tratado.

Además, el análisis de varianza (ANOVA) reveló una interacción entre la dosis y la semana al final de la semana 12 en lo que respecta a la reducción de la fatiga, que fue superior en el grupo tratado con la combinación de extracto de panax ginseng G 115 Pharmaton, vitaminas y minerales (1 comprimido recubierto por día) en comparación con el placebo.

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula, en pacientes con disturbios en el metabolismo del calcio (hipercalcemia e hipercalcemia), en hipervitaminosis A ó D, en insuficiencia renal y durante terapias con retinoides (p. ej. tratamiento del acné) o vitamina D. Menores de 18 años, embarazo y lactancia. Pacientes con hipertensión arterial y asma.

En casos de condiciones raras hereditarias que puedan ser incompatibles con un excipiente del producto, su uso está contraindicado. (Revisar la sección de precauciones generales).

Otras indicaciones relacionadas con excipientes:

- Este producto contiene 2 mg de jarabe de glucosa por dosis máxima diaria recomendada; los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa o mala absorción a la glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.
- Asimismo, este producto contiene 27 mg de lactosa en dosis máxima recomendada diaria; no administrar a los pacientes con intolerancia a la lactosa, incluyendo los pacientes con insuficiencia de lactasa Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia).
- Además, este producto contiene 1 mg de sacarosa por dosis máxima diaria recomendada; no administrar a pacientes con intolerancia a la fructosa o síndrome de mala absorción a la glucosa o galactosa o deficiencia de sacarasa-isomaltasa.

PRECAUCIONES GENERALES:

En un estudio prolongado con beta-caroteno (alrededor de 24 meses) de 20mg de beta-caroteno diarios (correspondientes a 4 tabletas por día) se asoció con un incremento en el riesgo de cáncer de pulmón en fumadores severos (20 o más cigarros al día).

Precauciones relacionadas con excipientes:

- Precaución en pacientes con diabetes mellitus, debido al contenido de azúcares. Este producto contiene 400 mg de carbohidratos por dosis de 1 tableta.

- Contiene manitol, puede provocar un ligero efecto laxante.

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria.

No se han realizado estudios sobre los efectos en la capacidad para conducir y usar máquinas.

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:

Pharmaton Vitality® contiene, entre otros ingredientes, vitamina D en cantidades que corresponden o ligeramente por encima de los requerimientos diarios.

Sin embargo, usado en las dosis recomendadas, no hay evidencia de que Pharmaton® Vitality represente un riesgo para el feto durante el embarazo. No se han realizado hasta el momento estudios clínicos controlados en mujeres embarazadas.

Como con cualquier otro medicamento, deberá realizarse un estudio cuidadoso de los beneficios contra los posibles riesgos antes de administrar este producto durante este periodo. De acuerdo a la práctica médica general, el uso de este producto por mujeres embarazadas o en lactancia deberá ser decidido por y será responsabilidad del médico tratante.

REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:

Cuando es aplicable, la siguiente clasificación de frecuencias CIOMS es utilizada:

Muy frecuente $\geq 10\%$; frecuente ≥ 1 y $< 10\%$; poco frecuente ≥ 0.1 y $< 1\%$; Raro ≥ 0.01 y $< 0.1\%$; Muy raro ≤ 0.01 ; No conocida (no puede ser estimado a partir de los datos disponibles).

Trastornos del sistema inmune

No conocida: Hipersensibilidad

Trastornos psiquiátricos

No conocida: Insomnio

Trastornos del sistema nervioso

Frecuente: Cefalea

No conocida: mareos

Trastornos gastrointestinales

Frecuente: Náusea, vómito

Poco frecuente: diarrea

No conocida: dolor abdominal.

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo

No conocida: Rash, prurito.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO:

En caso de consumo concomitante de preparaciones de ginseng y anticoagulantes, el efecto de la medicación oral anticoagulante (ej. warfarina) puede potencialmente reducirse. Los pacientes bajo tratamiento con anticoagulantes deben acudir al médico antes de tomar este producto.

Son conocidas las interacciones del hierro con los antibióticos del tipo tetraciclinas (tetraciclina, doxiciclina, minociclina), B6 y L-Dopa. Los pacientes en tratamiento con cualquiera de estos medicamentos deben acudir al médico antes de iniciar este producto.

ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO

No se han reportado.

PRECAUCIONES Y RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE FERTILIDAD:

No se han realizado estudios del efectos sobre la fertilidad humana del producto.

Ginseng

La LD50 oral del extracto de panax ginseng Pharmaton G115 estandarizado es superior a 5g/kg de peso corporal en el raton y la rata, y superior a 2 g/kg en los cerdos enanos.

El efecto del extracto de panax ginseng G115 Pharmaton estandarizado sobre el desempeño reproductivo se estudió en dos generaciones de ratas Sprague-Dawley. Animales de ambos sexos fueron alimentados con la dieta de control o bien con una dieta suplementada con el extracto de panax ginseng G 115 Pharmaton estandarizado en niveles de dosis de 1,5, 5 o 15 m g/kg de peso corporal/día. Los parámetros de reproducción y lactancia en los grupos tratados fueron comparables con los observados en los grupos de control en las dos generaciones de las madres y las crías. No se observaron efectos relacionados con el tratamiento en los valores semanales de peso corporal y consumo de alimentos, en los parámetros de hematología y química sanguínea ni en los exámenes oftalmológicos, macroscópicos e histopatológicos.

El extracto de panax ginseng G115 Pharmaton estandarizado, cuando se administró a ratas Wistar preñadas y conejas New Zealand preñadas, no causó ninguna anomalía en el desarrollo fetal. Las ratas fueron tratadas con 40 mg/kg/día desde el día 1 hasta el día 15 posapareamiento. Las conejas fueron tratadas con 20 mg/kg/día desde el día 7 hasta el día 16 posapareamiento. Los fetos se extrajeron mediante cesárea el día 21 en el caso de las ratas y el día 27 en el caso de las conejas. El producto no causó anomalías en ninguna de estas dos especies.

Vitaminas

La dosis tóxica aguda en los adultos es:

- Aproximadamente 25.000 a 50.000 UI en caso de la Vitamina D, contenida en 62 a 125 cápsulas.
- Aproximadamente 300.000 a 900.000 UI en el caso de la vitamina A, contenida en 75 cápsulas.

La dosis tóxica crónica en los adultos es:

- Aproximadamente 2.000 UI en el caso de vitamina D contenida en 10 cápsulas y aproximadamente 100.000 UI en el caso de la vitamina A, contenida en 37 cápsulas.

DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN: Oral.

Se recomienda una dosis de una tableta diaria con el desayuno.

Se recomienda su uso por un período de 3 meses. Pasado este tiempo, consulte con un profesional de la salud para reiniciar el consumo del mismo.

MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL:

La toxicidad del producto en grandes cantidades sería relacionada a la vitamina D. La ingesta diaria prolongada de cantidades mayores a 10 tabletas puede causar síntomas de toxicidad crónica como vómito, dolor de cabeza, mareo y diarrea. Los síntomas agudos solamente se observan a dosis aún mayores. En general, la ingesta diaria de hierro y zinc no debe exceder de 15 mg para ambos oligoelementos. En caso de sobredosificación o ingesta accidental, que no son de esperarse, se recomienda favorecer la eliminación del producto y en su caso, aplicar medidas sintomáticas.

PRESENTACIONES:

Caja con frasco de vidrio con 30 o 90 tabletas recubiertas.

No todas las presentaciones se encuentran aprobadas en todos los países.

RECOMENDACIONES SOBRE ALMACENAMIENTO:

Consérvese el frasco bien cerrado a temperatura no mayor de 30°C y en lugar seco. Protégase de la luz.

LEYENDAS DE PROTECCIÓN:

Literatura exclusiva para médicos.

No se deje al alcance de los niños.

No se administre en menores de 18 años.

Su uso durante el embarazo es responsabilidad del médico.

Este producto contiene: 27 mg de lactosa, 1 mg de sucrosa y 2 mg de jarabe de glucosa.

Contiene almidón de maíz y manitol.

® Marcas registradas

Logotipo: Pharmaton® Natural Health Products

NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO:

Hecho en Suiza por:

Soho Flordis International Switzerland SA

Via Mulini, 6934 Bioggio

Suiza.

Para:

Panamá: sanofi-aventis de Panamá S.A.

El Salvador: Titular Pharmaton S.A.

República Dominicana:

Titular: Sanofi-Aventis de la República Dominicana, S.A., República Dominicana.

Fecha de última revisión: Marzo, 2020.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Doerling E, Kirchdorfer AM. Action of a preparation containing a standardized ginseng extract (GERIATRIC PHARMATON) on physical and mental performance. *Aerztl Prax* 1989;41(50):1867-9. (S97-0530)
2. Forgo I, Kayasseh L, Staub JJ. Effect of a standardized ginseng extract on general well-being, reaction capacity, pulmonary function and gonadal hormones. *Med Welt* 1981;32(19):751-6. (S97-0494)
3. Tesch PA, Johansson H, Kaiser P. The effect of ginseng, vitamins and minerals on the physical work capacity in middle-aged men. *Lakartidningen* 1987;84(51):4326-8. (S97-0522)
4. Rosenfeld MS, Nachtajler SP, Schwartz GT, Sikorsky NM. Evaluation of the efficacy of a standardized ginseng extract in patients with psychophysical asthenia and neurological disorders. *Sem Med* 1989;173(9):148-54. (S97-0528)
5. Pieralisi G, Ripari P, Vecchiet L. Effects of a standardized Ginseng extract combined with dimethylaminoethanol bitartrate, vitamins, minerals, and trace elements on physical performance during exercise. *Clin Ther* 1991;13(3):373-82. (S97-0537)
6. Garay LJ, Caballero Garcia JC, Cabeza MG, Filgueira RJ, Gonzalez JA, Martinez MC, et al. A multicenter long time study with Pharmaton Complex in adult patients. Estudio multicentrico a largo plazo con Pharmaton Complex en pacientes adultos. *Geriatrka* 1992;8(6):69-74. (S97-0564)
7. Wiklund I, Karlberg J, Lund B. A double-blind comparison of the effect on quality of life of a combination of vital substances including standardized ginseng G 115 and placebo. *Curr Ther Res* 1994;55(1):32-42. (S97-0566)
8. Neri M, Andermarcher E, Pradelli JM, Salvioli G. Influence of a double blind pharmacological trial on two domains of well-being in subjects with age associated memory impairment. *Arch Gerontol Geriatr* 1995;21(3):241-52. (S97-0572)
9. Gal ML, Cathebras P, Strueby K. Pharmaton capsules in the treatment of functional fatigue: a double-blind study versus placebo evaluated by a new methodology. *Phytother Res* 1996;10:49-53. (S97-0577)
10. Wesnes K, Luthringer R, Ambrosetti L, Edgar C, Petrini O. The effects of a combination of panax ginseng, vitamins and minerals on mental performance, mood and physical fatigue in nurses working night shifts: a double-blind, placebo controlled trial. *Curr Top Nutraceutical Res* 2003;1(3):169-74. (S03-0629)
11. Wesnes K, Luthringer R, Ambrosetti L, Edgar C, Petrini O. The effects of a combination of panax ginseng, vitamins and minerals on mental performance, mood and physical fatigue in nurses working night shifts: a double-blind, placebo controlled trial. *Curr Top Nutraceutical Res* 2003;1(3):169-74. (S03-0629)
12. Garay LJ. Study over six months on the efficacy and tolerance of GERIATRIC PHARMATON. *Geriatrka* 1987;3(10):49-56. (S97-0523)
13. Caso MA, Vargas RR, Salas VA, Begona IC. Double-blind study of a multivitamin complex supplemented with ginseng extract. *Drugs Exp Clin Res* 1996;22(6):323-9. (S97-0585)

14. Ussher JM, Swann C. A double blind placebo controlled trial examining the relationship between health-related quality of life and dietary supplements. *Br J Health Psychol* 2000;5:173-87. (S00-0266)
15. Mor G. Effect of Geriatric Pharmaton on convalescents - a comparative study. *Advances in Diet and Nutrition*, 101 - 106, 1988, London/Paris Sandra M Leff 1988;2-11. (S97-0527)
16. Ussher JM, Dewberry C, Malson H, Noakes J. The relationship between health related quality of life and dietary supplementation in British middle managers: a double-blind placebo controlled study. *Psychol Health* 1995;10:97-111. (S97-0569)
17. Garay LJ. Profile of a combination preparation with standardized G115 ginseng extract: a retrospective cohort study. *Schweiz Z Ganzheitsmed* 1998;10(2):97-101. (S98-0059)
18. Hugonot R, Hugonot L, Israel L. Clinical double-blind study of Geriatric Pharmaton against placebo on 98 patients, aged 50 and more, during 60 days. *Symp: Vitality, Creativity and Longevity*, Paris, 21 May 1981 Reprints Pharmaton 1981;1-19. (S97-0555)
19. Marchina Md, Renzi G. A double-blind controlled study of pharmacological treatment in diabetic senile patients with cognitive disorders. *Terapia farmacologica protratta in diabetici nid compensati con lievi disturbi cognitivi: studio controllato in doppio cieco. Geriatria* 1998;10(1):69-83. (S98-0192)
20. Buchman AL. Vitamin supplementation in the elderly: a critical evaluation. *Gastroenterologist* 1996;4(4):262-75. (S06-0316)
21. Ames BN. Low micronutrient intake may accelerate the degenerative diseases of aging through allocation of scarce micronutrients by triage. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103(47):17589-94. (S10-0105)
22. Huskisson E, Maggini S, Ruf M. The influence of micronutrients on cognitive function and performance. *J Int Med Res* 2007;35:1-19. (S10-0735)
23. Buhr G, Bales CW. Nutritional supplements for older adults: review and recommendations - part I. *J Nutr Elder* 2009;28:5-29. (S10-0749)
24. Park S, Johnson MA, Fischer JG. Vitamin and mineral supplements: barriers and challenges for older adults. *J Nutr Elder* 2008;27(3/4):297-317. (S10-0750)
25. McKay DL, Perrone G, Rasmussen H, Dallal G, Hartman W, Cao G, et al. The effects of a multivitamin/mineral supplement on micronutrient status, antioxidant capacity and cytokine production in healthy older adults consuming a fortified diet. *J Am Coll Nutr* 2000;19(5):613-21. (S10-0754)
26. Biesalski HK, Brummer RJ, Koenig J, O'Connell MA, Ovesen L, Rechkemmer G, et al. Micronutrient deficiencies: Hohenheim Consensus Conference. 15th Consensus Conf on Micronutrient Deficiencies, Stuttgart, 30 May - 2 Jun 2002. *Eur J Nutr* 2003;42(6):353-63. (S10-0756)
27. Toffanello ED, Inelmen EM, Minicuci N, Campigotto F, Sergi G, Coin A, et al. Ten-year trends in vitamin intake in free-living healthy elderly people: the risk of subclinical malnutrition. *J Nutr Health Aging* 2011;15(2):99-103. (S11-0307)
28. Fabian E, Bogner M, Kicking A, Wagner KH, Elmadfa I. Vitamin status in elderly people in relation to the use of nutritional supplements. *Journal of Nutrition, Health and Aging*, online first, 13 September 2011, doi : 10.1007/s12603-011-0159-5 *J Nutr Health Aging* 2011. (S11-0596)

29. Dickinson A. Benefits of nutritional supplements. A reference resource. Council for Responsible Nutrition, Washington, DC, 1987. (S94-0810)
30. Orientation paper on the setting of maximum and minimum amounts for vitamins and minerals in foodstuffs (July 2007). European Commission, Health and Consumer Protection Directorate-General 2007. (S09-0807)
31. Dietary reference intakes: vitamins. www.nap.edu; The National Academies, 2001 2001. (S04-0390)
32. Dietary reference intakes: elements. www.nap.edu; The National Academies, 2001 2001. (S04-0391)
33. Commission directive 2008/100/EC of 28 October 2008 amending Council Directive 90/496/EEC on nutrition labelling for foodstuffs as regards recommended daily allowances, energy conversion factors and definitions (Text with EEA relevance). Off J Eur Union 2008;(L285):9-12. (S09-0620)
34. World Health Organization (. Recommended nutrient intakes - minerals; recommended nutrient intakes - water- and fat-soluble vitamins. Vitamin and mineral requirements in human nutrition: report of a joint FAO/WHO expert consultation, Bangkok, Thailand, 21 - 30 September 1998. 2nd ed. Geneva: World Health Organization and Food and Agriculture Organization of the United Nations 2004;338-41. (S09-0879)
35. Mehls O, Wolf H, Wille L. Vitamin D requirements and vitamin D intoxication in infancy. Elevated Dosages of Vitamins: Benefits and Hazards, Walter P, Brubacher G, Staehelin H (eds.), Toronto, Hans Huber Publishers, 1989 1989;87-94. (S99-0016)
36. Vitamin D. Recommended Dietary Allowances, 10th Edition, Unknown, Washington, National Academy Press, 1989 1989;92-8. (S99-0017)
37. Minerals. Recommended Dietary Allowances, 10th Edition, Unknown, Washington, National Academy Press, 1989 1989;174-94. (S99-0084)
38. Heaney RP. Calcium. In: Coates PM, Betz JM, Blackman MR, Cragg GM, Levine M, Moss J, et al, editors. Encyclopedia of dietary supplements. 2nd ed. London: Informa Healthcare 2010;101-6. (S10-1028)
39. Brannon P, Picciano MF, McGuire MK. Vitamin D. In: Coates PM, Betz JM, Blackman MR, Cragg GM, Levine M, Moss J, et al, editors. Encyclopedia of dietary supplements. 2nd ed. London: Informa Healthcare 2010;832-40. (S10-1065)
40. Fat-soluble vitamins. Recommended Dietary Allowances, 10th Edition, Unknown, Washington, National Academy Press, 1989 1989;78-92. (S99-0068)
41. Wiegand UW, Hartmann S, Hummler H. Safety of vitamin A: recent results. Int J Vitam Nutr Res 1998;68:411-6. (S99-0070)
42. Vitamin A toxicity. The Merck Manual of Diagnosis and Therapy, 17th Edition, Beers MH, Berkow R (eds.), Whitehouse Station, Merck Research Laboratories, 1999 1999;34-5. (S99-0699)
43. Vitamin D toxicity. The Merck Manual of Diagnosis and Therapy, 17th Edition, Beers MH, Berkow R (eds.), Whitehouse Station, Merck Research Laboratories, 1999 1999;38-40. (S99-0700)
44. Biesalski HK. Vitamin A (retinol) and retinoids. Vitamin A (Retinol) und Retinoide.; Ernährungsmethoden, nach dem Curriculum Ernährungsmethoden der Bundesärztekammer, 2. Auflage, Biesalski HK, Fuerst P, Kasper H, Kluthe R,

- Poelert W, Puchstein C, Staehelin HB (eds.), Stuttgart, Thieme, 1999 1999;111-20. (S99-0701)
45. Vitamin D (calciferol). Vitamin D (Calciferol).;Ernaehrungsmedizin, nach dem Curriculum Ernaehrungsmedizin der Bundesaerztekammer, 2. Auflage, Biesalski HK, Fuerst P, Kasper H, Kluthe R, Poelert W, Puchstein C, Staehelin HB (eds.), Stuttgart, Thieme, 1999 1999;122-6. (S99-0702)
 46. Ross AC. Vitamin A. In: Coates PM, Betz JM, Blackman MR, Cragg GM, Levine M, Moss J, et al, editors. Encyclopedia of dietary supplements. 2nd ed. London: Informa Healthcare 2010;778-91. (S10-1061)
 47. European Commission ED-G. Excipients in the label and package leaflet of medicinal products for human use (CPMP/463/00 final, revision 1: July 2003, notice to applicants, volume 3B, guidelines: medicinal products for human use, safety, environment and information, Brussels, ENTR/F2/BL D(2003)). 2003. (R09-2231)
 48. Anomalies in amino acid metabolism. The Merck Manual of Diagnosis and Therapy, 17th Edition, Beers MH, Berkow R (eds.), Whitehouse Station, Merck Research Laboratories, 1999 1999;2390-7. (S99-0703)
 49. Virtamo J. Incidence of cancer and mortality following alpha-tocopherol and beta-carotene supplementation: a postintervention follow-up.JAMA 2003;290(4):476-85. (S03-0952)
 50. Goodman GE, Thornquist MD, Balmes J, Cullen MR, Meyskens FL, Omenn GS, et al. The Beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial: incidence of lung cancer and cardiovascular disease mortality during 6-year follow-up after stopping beta-carotene and retinol supplements.J Natl Cancer Inst 2004;96(23):1743-50. (S04-0798)
 51. Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, Balmes J, Cullen MR, Glass A, et al. Risk factors for lung cancer and for intervention effects in CARET, the beta-carotene and retinol efficacy trial.J Natl Cancer Inst 1996;88(21):1550-9. (S07-0675)
 52. Heinonen OP, Albanes D. The effect of vitamin E and beta-carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers.N Engl J Med 1994;330(15):1029-35. (S94-0879)
 53. Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, Balmes J, Cullen MR, Glass A, et al. Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease.N Engl J Med 1996;334(18):1150-5. (S98-0665)
 54. Johnson EJ, Russell RM. Beta-carotene. In: Coates PM, Betz JM, Blackman MR, Cragg GM, Levine M, Moss J, et al, editors. Encyclopedia of dietary supplements. 2nd ed. London: Informa Healthcare 2010;115-20. (S10-1029)
 55. Qi LW, Wang CZ, Du GJ, Zhang ZY, Calway T, Yuan CS. Metabolism of ginseng and its interactions with drugs.Curr Drug Metab 2011;12(9):818-22. (S11-0612)
 56. Chen XW, Serag ES, Sneed KB, Liang J, Chew H, Pan SY, et al. Clinical herbal interactions with conventional drugs: from molecules to maladies.Curr Med Chem 2011;18(31):4836-50. (S11-0711)
 57. Shi S, Klotz U. Drug interactions with herbal medicines.Clin Pharmacokinet 2012;51(2):77-104. (S12-0056)

58. Trace elements.Iron. Recommended Dietary Allowances, 10th Edition, Unknown, Washington, National Academy Press, 1989 1989;195-205. (S99-0018)
59. Gugler R, Allgayer H. Effects of antacids on the clinical pharmacokinetics of drugs: An update.Clin Pharmacokinet 1990;18(3):210-9. (P90-57815)
60. Klawans HL, Ringel SP, Shenker DM. Failure of vitamin B6 to reverse the L-dopa effect in patients on a dopa decarboxylase inhibitor.J Neurol Neurosurg Psychiatry 1971;34:682-6. (R09-6398)
61. Marks J. The safety of the vitamins: an overview. Elevated Dosages of Vitamins: Benefits and Hazards, Walter P, Brubacher G, Staehelin H (eds.), Toronto, Hans Huber Publishers, 1989 1989;12-20. (S99-0015)
62. Rothman KJ, Moore LL, Singer MR, Nguyen USDT, Mannino S, Milunsky A. Teratogenicity of high vitamin A intake.N Engl J Med 1995;333(21):1369-73. (S99-0069)
63. Meixner W, Baxter C, Ambrosetti L. Periodic Safety Update Report: Geriatric Pharmaton; Pharmaton Capsules; Geriavit Pharmaton; Gericomplex; Pharmaton Caplets. (U09-0184-01)
64. Safety evaluation report: Panax ginseng (g115) + vitamins + minerals and insomnia, A. Schmidt-Mertens, dated 09-Mar-2018
65. Zinc. Recommended Dietary Allowances, 10th Edition, Unknown, Washington, National Academy Press, 1989 1989;205-13. (S01-0281)
66. Iron. Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc: a Report of the Panel on Micronutrients, Subcommittees on Upper Reference Levels of Nutrients and of Interpretation and Uses of Dietary Reference Intakes, and the Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes, Food and Nutrition Board, Institute of Medicine, Washington, National Academy Press, 2001 2001;290-393. (S04-0410)
67. Zinc. Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc: a Report of the Panel on Micronutrients, Subcommittees on Upper Reference Levels of Nutrients and of Interpretation and Uses of Dietary Reference Intakes, and the Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes, Food and Nutrition Board, Institute of Medicine, Washington, National Academy Press, 2001 2001;442-501. (S04-0414)
68. Avakian EV, Evonuk E. Effect of Panax ginseng extract on tissue glycogen and adrenal cholesterol depletion during prolonged exercise.Planta Med 1979;36:43-8. (S94-0489)
69. Petkov V. Effect of Ginseng on the brain biogenic monoamines and 3',5'-AMP system.Arzneimittelforschung 1978;28(3):388-93. (S94-0557)
70. Avakian EV, Sugimoto RB, Taguchi S, Horvath SM. Effect of Panax ginseng extract on energy metabolism during exercise in rats.Planta Med 1984;50(2):151-4. (S95-0408)
71. Soldati F. Ginseng, Asian (Panax ginseng). Encyclopedia of Dietary Supplements, New York, Marcel Dekker, 2005 2005;265-77. (S05-0224)
72. Mock DM. Biotin. In: Coates PM, Betz JM, Blackman MR, Cragg GM, Levine M, Moss J, et al, editors. Encyclopedia of dietary supplements. 2nd ed. London: Informa Healthcare 2010;43-51. (S10-1019)

73. Bagley P, Shane B. Folate. In: Coates PM, Betz JM, Blackman MR, Cragg GM, Levine M, Moss J, et al, editors. Encyclopedia of dietary supplements. 2nd ed. London: Informa Healthcare 2010;288-97. (S10-1037)
74. Rivlin RS. Riboflavin. In: Coates PM, Betz JM, Blackman MR, Cragg GM, Levine M, Moss J, et al, editors. Encyclopedia of dietary supplements. 2nd ed. London: Informa Healthcare 2010;691-9. (S10-1055)
75. Said HM. Thiamin. In: Coates PM, Betz JM, Blackman MR, Cragg GM, Levine M, Moss J, et al, editors. Encyclopedia of dietary supplements. 2nd ed. London: Informa Healthcare 2010;748-53. (S10-1059)
76. Leklem JE. Vitamin B6. In: Coates PM, Betz JM, Blackman MR, Cragg GM, Levine M, Moss J, et al, editors. Encyclopedia of dietary supplements. 2nd ed. London: Informa Healthcare 2010;792-811. (S10-1062)
77. Allen LH. Vitamin B12. In: Coates PM, Betz JM, Blackman MR, Cragg GM, Levine M, Moss J, et al, editors. Encyclopedia of dietary supplements. 2nd ed. London: Informa Healthcare 2010;812-20. (S10-1063)
78. Chung CS, King JC. Zinc. In: Coates PM, Betz JM, Blackman MR, Cragg GM, Levine M, Moss J, et al, editors. Encyclopedia of dietary supplements. 2nd ed. London: Informa Healthcare 2010;869-76. (S10-1068)
79. Traber MG. Vitamin E. In: Coates PM, Betz JM, Blackman MR, Cragg GM, Levine M, Moss J, et al, editors. Encyclopedia of dietary supplements. 2nd ed. London: Informa Healthcare 2010;841-50. (S10-1066)
80. Padayatty S, Espey MG, Levine M. Vitamin C. In: Coates PM, Betz JM, Blackman MR, Cragg GM, Levine M, Moss J, et al, editors. Encyclopedia of dietary supplements. 2nd ed. London: Informa Healthcare 2010;821-31. (S10-1064)
81. Sunde RA. Selenium. In: Coates PM, Betz JM, Blackman MR, Cragg GM, Levine M, Moss J, et al, editors. Encyclopedia of dietary supplements. 2nd ed. London: Informa Healthcare 2010;711-8. (S10-1056)
82. Bourgeois C, Moss J. Niacin. In: Coates PM, Betz JM, Blackman MR, Cragg GM, Levine M, Moss J, et al, editors. Encyclopedia of dietary supplements. 2nd ed. London: Informa Healthcare 2010;562-9. (S10-1048)
83. Rude RK. Magnesium. In: Coates PM, Betz JM, Blackman MR, Cragg GM, Levine M, Moss J, et al, editors. Encyclopedia of dietary supplements. 2nd ed. London: Informa Healthcare 2010;527-37. (S10-1047)
84. Murray-Kolb LE, Beard J. Iron. In: Coates PM, Betz JM, Blackman MR, Cragg GM, Levine M, Moss J, et al, editors. Encyclopedia of dietary supplements. 2nd ed. London: Informa Healthcare 2010;432-8. (S10-1043)
85. Klevay LM. Copper. In: Coates PM, Betz JM, Blackman MR, Cragg GM, Levine M, Moss J, et al, editors. Encyclopedia of dietary supplements. 2nd ed. London: Informa Healthcare 2010;175-84. (S10-1035)
86. Ames BN. A role for supplements in optimizing health: the metabolic tune-up. Arch Biochem Biophys 2004;423:227-34. (S04-0320)
87. Huskisson E, Maggini S, Ruf M. The role of vitamins and minerals in energy metabolism and well-being. J Int Med Res 2007;35:277-89. (S07-0686)
88. Orr KK, Hume AL. An evidence-based update on vitamins. Med Health R I 2010;93(4):122-4. (S10-0751)

89. Schuemann K. Thiamine, riboflavin, pantothenic acid, biotin, choline and inositol: active substances from the vitamin B complex. Thiamin, Riboflavin, Pantothenasäure, Biotin, Cholin und Inositol: Wirkstoffe aus der Reihe des Vitamin-B-Komplexes. Pharm Rundsch 1996;(2):38-41. (S99-0071)
90. Jia L, Soldati F. Ginseng, Asian. In: Coates PM, Betz, JM, Blackman MR, Cragg GM, Levine M, Moss J, et al, editors. Encyclopedia of dietary supplements. 2nd ed. London: Informa Healthcare 2010;348-62. (S10-0958)
91. Odani T, Tanizawa H, Takino Y. Decomposition of ginsenosides Rg1 and Rb1 in the digestive tract of rats. Chem Pharm Bull 1983;31(10):3691-7. (S97-0504)
92. Odani T, Tanizawa H, Takino Y. The absorption, distribution and excretion of ginsenoside Rb1 in the rat. Chem Pharm Bull 1983;31(3):1059-66. (S97-0505)
93. Odani T, Tanizawa H, Takino Y. The absorption, distribution and excretion of ginsenoside Rg1 in the rat. Chem Pharm Bull 1983;31(1):292-8. (S97-0506)
94. Strombom J, Sandberg F, Dencker L. Studies on absorption and distribution of ginsenoside Rg1 by whole-body autoradiography and chromatography. Acta Pharm Suec 1985;22(3):113-22. (S97-0517)
95. Berte F. Toxicological investigation of the standardized Ginseng Extract G115 after unique administration (LD50). Reprints Pharmaton 1982;1-12. (S97-0546)
96. Hess FG, Parent RA, Cox GE, Stevens KR, Becci PJ. Reproduction study in rats of ginseng extract G 115. Food Chem Toxicol 1982;20(2):189-92. (S97-0500)
97. Trabucchi E. Teratological investigation of the standardized Ginseng Extract G115. Reprints Pharmaton 1971. (S97-0547)