

Glucophage® 850 mg Filmtabletten

Metforminhydrochlorid

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Glucophage und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Glucophage beachten?
3. Wie ist Glucophage einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Glucophage aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Glucophage und wofür wird es angewendet?

Glucophage enthält Metformin, einen Arzneistoff aus der Gruppe der so genannten Biguanide, der zur Behandlung von Diabetes eingesetzt wird.

Insulin ist ein von der Bauchspeicheldrüse gebildetes Hormon, das für die Aufnahme von Glukose (Zucker) aus dem Blut in die Körperzellen sorgt. Dort wird die Glukose in Energie umgewandelt oder als Vorrat zur späteren Verwendung gespeichert.

Wenn Sie an Diabetes leiden, produziert Ihre Bauchspeicheldrüse entweder nicht genug Insulin oder die Körpergewebe sprechen nicht richtig auf das gebildete Insulin an. Hohe Blutzuckerspiegel sind die Folge. Glucophage hilft, Ihren Blutzucker auf möglichst normale Werte zu senken.

Bei übergewichtigen Erwachsenen trägt die langfristige Einnahme von Glucophage außerdem dazu bei, das Risiko von diabetesbedingten Komplikationen zu senken. Unter Glucophage wird ein stabiles Körpergewicht oder eine mäßige Gewichtsabnahme beobachtet.

Glucophage wird zur Behandlung von Patienten mit Zuckerkrankheit (Typ-2-Diabetes, auch „nicht insulinabhängiger Diabetes“ genannt) eingesetzt, wenn der Blutzuckerspiegel durch Diät und Bewegung allein nicht ausreichend kontrolliert werden konnte. Das Arzneimittel wird insbesondere bei übergewichtigen Patienten eingesetzt.

Erwachsene können Glucophage allein oder zusammen mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (Arznei-

mittel, die über den Mund einzunehmen sind oder Insulin) anwenden.

Kinder ab 10 Jahren und Jugendliche können Glucophage allein oder zusammen mit Insulin anwenden.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Glucophage beachten?

Glucophage darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen Metformin oder einen der sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind (siehe in Abschnitt 6, „Was Glucophage enthält“).
- wenn Sie Leberprobleme haben.
- wenn Sie eine schwere Einschränkung der Nierenfunktion haben.
- wenn Sie unkontrollierten Diabetes haben, zum Beispiel mit schwerer Hyperglykämie (sehr hohem Blutzucker), Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, schneller Gewichtsabnahme, Laktatazidose (siehe „Risiko einer Laktatazidose“ weiter unten) oder Ketoazidose. Die Ketoazidose ist ein Zustand, bei dem sich als „Ketonkörper“ bezeichnete Substanzen im Blut anhäufen, die zu einem diabetischen Präkoma führen können. Zu den Symptomen gehören Magenschmerzen, schnelle und tiefe Atmung, Schläfrigkeit oder die Entwicklung eines ungewöhnlichen fruchtigen Geruchs des Atems.
- wenn Sie zu viel Körperwasser verloren haben (Dehydratation), zum Beispiel durch lang andauernden oder

starken Durchfall oder, wenn Sie sich mehrmals hintereinander erbrochen haben. Dieser Flüssigkeitsverlust könnte zu Nierenproblemen führen, wodurch Sie gefährdet sind, eine Übersäuerung mit Milchsäure (Laktatazidose) zu entwickeln (siehe „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“).

- wenn Sie an einer schweren Infektion leiden, zum Beispiel einer Infektion der Lunge, der Bronchien oder der Niere. Schwere Infektionen könnten zu Nierenproblemen führen, wodurch Sie gefährdet sind, eine Übersäuerung mit Milchsäure (Laktatazidose) zu entwickeln (siehe „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“).
- wenn Sie wegen Herzschwäche behandelt werden oder vor kurzem einen Herzinfarkt erlitten haben, schwere Kreislaufprobleme (wie z.B. einen Schock) oder Schwierigkeiten mit der Atmung haben. Dies könnte zu einem Sauerstoffmangel im Gewebe führen, wodurch Sie gefährdet sind, eine Übersäuerung mit Milchsäure (Laktatazidose) zu entwickeln (siehe „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“).
- wenn Sie viel Alkohol trinken.

Falls irgendeines der oben genannten Kriterien auf Sie zutrifft, sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie dieses Arzneimittel einnehmen.

Fragen Sie unbedingt Ihren Arzt um Rat,

- wenn Sie sich einer Röntgen- oder anderen bildgebenden Untersuchung unterziehen müssen, bei der Ihnen ein iodhaltiges Kontrastmittel gespritzt wird.
- wenn Sie sich einem größeren operativen Eingriff unterziehen müssen.

Sie müssen die Einnahme von Glucophage über einen bestimmten Zeitraum vor und nach der Untersuchung bzw. der Operation absetzen. Ihr Arzt entscheidet, ob Sie während dieser Zeit eine andere Behandlung benötigen. Es ist wichtig, dass Sie die Anweisungen Ihres Arztes genau befolgen.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Risiko einer Laktatazidose

Glucophage kann vor allem dann, wenn Ihre Nieren nicht richtig funktionieren, eine sehr seltene, aber sehr schwerwiegende Nebenwirkung verursachen, die als Laktatazidose bezeichnet wird. Das Risiko, eine Laktatazidose zu entwickeln, wird auch durch schlecht eingestellten Diabetes, schwere Infektionen, längeres Fasten oder Alkoholkonsum, Dehydrierung (weitere Informationen siehe unten), Leberprobleme und Erkrankungen erhöht, bei denen ein Teil des Körpers nicht mit genügend Sauerstoff versorgt wird (zum Beispiel bei akuten schweren Herzerkrankungen).

Falls einer der genannten Punkte auf Sie zutrifft, sprechen Sie mit Ihrem Arzt hinsichtlich weiterer Anweisungen.

Unterbrechen Sie die Einnahme von Glucophage für eine kurze Zeit, wenn Sie einen Zustand haben, der mit einer Dehydrierung (erheblicher Verlust an Körperflüssigkeit) **verbunden sein kann**, wie beispielsweise schweres Erbrechen, Durchfall, Fieber, Hitzebelastung oder geringere Flüssigkeitsaufnahme als normalerweise. Sprechen Sie hinsichtlich weiterer Anweisungen mit Ihrem Arzt.

Beenden Sie die Einnahme von Glucophage und wenden Sie sich unverzüglich an einen Arzt oder an das nächstgelegene Krankenhaus, wenn Sie Symptome einer Laktatazidose bemerken, da dieser Zustand zum Koma führen kann.

Symptome einer Laktatazidose sind:

- Erbrechen
- Bauchschmerzen
- Muskelkrämpfe
- allgemeines Unwohlsein mit starker Müdigkeit
- Schwierigkeiten beim Atmen
- verringerte Körpertemperatur und Herzklopfen

Eine Laktatazidose ist ein medizinischer Notfall und muss in einem Krankenhaus behandelt werden.

Falls bei Ihnen eine größere Operation geplant ist, müssen Sie die Einnahme von Glucophage während des Eingriffs und für einige Zeit danach unterbrechen. Ihr Arzt wird entscheiden, wann Sie Ihre Behandlung mit Glucophage beenden müssen und wann die Behandlung wieder begonnen werden kann.

Glucophage alleine verursacht keine Unterzuckerung (Hypoglykämie). Wenn Sie jedoch Glucophage zusammen mit anderen Arzneimitteln gegen Ihre Zuckerkrankheit einnehmen, die Unterzuckerung hervorrufen können (wie Sulfonylharnstoffe, Insulin, Glinide), besteht ein Risiko eines zu niedrigen Blutzuckerspiegels. Wenn Anzeichen einer Unterzuckerung auftreten, wie Schwächegefühl, Benommenheit, vermehrtes Schwitzen, beschleunigter Herzschlag, Sehstörungen und Konzentrationsschwierigkeiten, hilft es normalerweise, wenn Sie etwas essen oder trinken, das Zucker enthält.

Während der Behandlung mit Glucophage wird Ihr Arzt mindestens einmal jährlich oder – falls Sie älter sind und/oder sich Ihre Nierenfunktion verschlechtert – auch häufiger Ihre Nierenfunktion kontrollieren

Einnahme von Glucophage zusammen mit anderen Arzneimitteln

Falls Ihnen ein iodhaltiges Kontrastmittel in Ihr Blut gespritzt werden muss, zum Beispiel in Zusammenhang mit einer Röntgenaufnahme oder einer Computertomografie, müssen Sie die Einnahme von Glucophage vor bzw. zum Zeitpunkt der Injektion unterbrechen. Ihr Arzt wird entscheiden, wann Sie Ihre Behandlung mit Glucophage beenden müssen und wann die Behandlung wieder begonnen werden kann.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel

eingegenommen/angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden. Möglicherweise müssen Ihr Blutzucker und Ihre Nierenfunktion häufiger kontrolliert werden oder Ihr Arzt muss eventuell die Dosierung von Glucophage anpassen. Es ist besonders wichtig, folgende Arzneimittel zu erwähnen:

- Arzneimittel, die die Harnbildung steigern (Diuretika)
- Arzneimittel zur Behandlung von Schmerzen und Entzündungen (NSARs und COX-2-Hemmer wie beispielsweise Ibuprofen und Celecoxib)
- bestimmte Arzneimittel zur Behandlung von Bluthochdruck (ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten)
- Beta-2-Agonisten wie Salbutamol oder Terbutalin (zur Behandlung von Asthma)
- Kortikosteroide (zur Behandlung einer Vielzahl von Erkrankungen, wie schweren Entzündungen der Haut oder bei Asthma)
- Arzneimittel, die möglicherweise die Menge an Glucophage in Ihrem Blut verändern, insbesondere, wenn bei Ihnen eine eingeschränkte Nierenfunktion vorliegt (wie Verapamil, Rifampicin, Cimetidin, Dolutegravir, Ranolazin, Trimethoprim, Vandetanib, Isavuconazol, Crizotinib, Olaparib)
- andere Medikamente zur Behandlung Ihrer Zuckerkrankheit

Einnahme von Glucophage zusammen mit Alkohol

Meiden Sie während der Einnahme von Glucophage übermäßigen Alkoholkonsum, da dieser das Risiko einer Laktatazidose erhöhen kann (siehe Abschnitt „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“).

Schwangerschaft und Stillzeit

Während einer Schwangerschaft muss Ihre Zuckerkrankheit mit Insulin behandelt werden. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie schwanger sind, wenn Sie denken, dass sie schwanger sein könnten oder eine Schwangerschaft planen, damit Ihre Behandlung umgestellt werden kann.

Dieses Arzneimittel ist nicht zu empfehlen, wenn Sie stillen oder vorhaben, dies zu tun.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Glucophage selbst führt nicht zu einer Unterzuckerung (Hypoglykämie). Das heißt, dass Ihre Verkehrstüchtigkeit oder Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durch die Einnahme von Glucophage nicht beeinträchtigt wird. Besondere Vorsicht ist hingegen geboten, wenn Sie Glucophage zusammen mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einnehmen, die Unterzuckerung hervorrufen können (wie zum Beispiel Sulfonylharnstoffe, Insulin, Glinide). Zu den Anzeichen einer Unterzuckerung gehören Schwächegefühl, Benommenheit, vermehrtes Schwitzen, beschleunigter Herzschlag, Sehstörungen und Konzentrationsschwierigkeiten. Setzen Sie sich nicht ans Steuer eines Fahrzeugs und bedienen Sie keine

Maschinen, wenn Sie erste Anzeichen derartiger Beschwerden bemerken.

3. Wie ist Glucophage einzunehmen?

Nehmen Sie Glucophage immer genau nach Anweisung des Arztes ein. Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind. Glucophage kann die Vorzüge einer gesunden Lebensweise nicht ersetzen. Folgen Sie weiterhin allen Ernährungsratschlägen Ihres Arztes und sorgen Sie für regelmäßige körperliche Bewegung.

Empfohlene Dosis

Kinder ab 10 Jahren und Jugendliche beginnen normalerweise mit 500 mg oder 850 mg Glucophage einmal täglich. Die Höchstdosis beträgt 2000 mg pro Tag, aufgeteilt in zwei oder drei Einnahmen. Eine Behandlung von Kindern zwischen 10 und 12 Jahren wird nur empfohlen auf ausdrücklichen Rat des Arztes hin, da die Erfahrung in dieser Altersgruppe begrenzt ist.

Erwachsene beginnen normalerweise mit 500 mg oder 850 mg Glucophage zwei- oder dreimal täglich. Die Höchstdosis beträgt 3000 mg pro Tag, aufgeteilt in drei Einnahmen.

Falls Sie eine eingeschränkte Nierenfunktion haben, wird Ihr Arzt Ihnen möglicherweise eine niedrigere Dosis vorschreiben.

Wenn Sie außerdem Insulin anwenden, erfahren Sie von Ihrem Arzt, wie Sie mit der Einnahme von Glucophage beginnen sollen.

Überwachung

- Ihr Arzt führt regelmäßige Blutzuckerkontrollen bei Ihnen durch und passt Ihre Glucophage-Dosis Ihrem Blutzuckerspiegel an. Sprechen Sie unbedingt regelmäßig mit Ihrem Arzt. Dies ist besonders wichtig für Kinder und Jugendliche oder wenn Sie schon älter sind.
- Ihr Arzt überprüft außerdem mindestens einmal jährlich Ihre Nierenfunktion. Wenn Sie älter sind oder eine eingeschränkte Nierenfunktion haben, können auch häufigere Untersuchungen notwendig sein.

Wie ist Glucophage einzunehmen?

Nehmen Sie Glucophage mit oder nach einer Mahlzeit ein. So vermeiden Sie Nebenwirkungen, die Ihre Verdauung beeinträchtigen.

Die Tabletten dürfen nicht zerstoßen oder zerkaut werden. Schlucken Sie jede Tablette mit einem Glas Wasser.

- Nehmen Sie die Tabletten morgens (zum Frühstück) ein, wenn Sie Ihre Tagesdosis auf einmal einnehmen.

- Nehmen Sie die Tabletten morgens (zum Frühstück) und abends (zum Abendessen) ein, wenn Sie Ihre Tagesdosis auf zwei Einnahmen aufteilen.
- Nehmen Sie die Tabletten morgens (zum Frühstück), mittags (zum Mittagessen) und abends (zum Abendessen) ein, wenn Sie Ihre Tagesdosis auf drei Einnahmen aufteilen.

Wenn Sie nach einiger Zeit den Eindruck haben, dass die Wirkung von Glucophage zu stark oder zu schwach ist, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker.

Wenn Sie eine größere Menge von Glucophage eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie eine größere Menge von Glucophage eingenommen haben, als Sie sollten, kann es zu einer Übersäuerung des Blutes mit Milchsäure kommen (Laktatazidose). Die Symptome einer Laktatazidose sind unspezifisch, wie z.B. Erbrechen, Bauchschmerzen mit Muskelkrämpfen, einem allgemeinen Gefühl des Unwohlseins mit starker Müdigkeit sowie Schwierigkeiten beim Atmen. Weitere Symptome sind erniedrigte Körpertemperatur und erniedrigter Herzschlag. **Wenn Sie derartige Beschwerden bekommen, müssen Sie sofort ärztliche Hilfe suchen, da Laktatazidose zum Koma führen kann. Beenden Sie sofort die Einnahme von Glucophage und setzen Sie sich mit einem Arzt oder mit dem nächstgelegenen Krankenhaus in Verbindung.**

Wenn Sie die Einnahme von Glucophage vergessen haben

Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben. Nehmen Sie die nächste Dosis zur vorgesehenen Zeit ein. Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann Glucophage Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Folgende Nebenwirkungen sind möglich: Glucophage kann eine sehr seltene (kann bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen), aber sehr schwerwiegende Nebenwirkung, die sogenannte Laktatazidose, hervorrufen (siehe Abschnitt „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“). Falls diese bei Ihnen auftritt, müssen Sie **die Einnahme von Glucophage beenden und umgehend einen Arzt oder das nächstgelegene Krankenhaus aufsuchen**, da eine Laktatazidose zum Koma führen kann.

Sehr häufige Nebenwirkungen (bei mehr als 1 von 10 Behandelten)

- Verdauungsprobleme wie Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Bauchschmerzen und Appetitverlust. Diese Nebenwirkungen treten meistens zu Beginn der Behandlung mit Glucophage auf. Eine Aufteilung der Tagesdosis auf mehrere über den Tag verteilte Einnahmen und die Einnahme von Glucophage mit oder direkt nach einer Mahlzeit helfen, diesen Problemen vorzubeugen. **Wenn die Beschwerden andauern, nehmen Sie Glucophage nicht weiter ein und sprechen Sie mit Ihrem Arzt.**

Häufige Nebenwirkungen (bei weniger als 1 von 10 Behandelten)

- Geschmacksveränderungen

Sehr seltene Nebenwirkungen (bei weniger als 1 von 10.000 Behandelten)

- Übersäuerung des Blutes mit Milchsäure (Laktatazidose). Dabei handelt es sich um eine sehr seltene, aber schwerwiegende Komplikation insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion. Die Symptome einer Laktatazidose sind unspezifisch (siehe Abschnitt „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“).
- Auffällige Leberfunktionswerte oder Hepatitis (Leberentzündung; diese kann Müdigkeit, Appetitverlust und Gewichtsabnahme mit oder ohne Gelbfärbung der Haut und des Augenweißes verursachen). Wenn Sie derartige Beschwerden bekommen, **nehmen Sie Glucophage nicht weiter ein und sprechen Sie mit Ihrem Arzt.**
- Hautreaktionen wie Rötung (Erythem), Juckreiz oder juckender Ausschlag (Quaddeln).
- niedrige Konzentration von Vitamin B12 im Blut.

Kinder und Jugendliche

Begrenzte Daten für Kinder und Jugendliche zeigten, dass die Nebenwirkungen in Art und Schwere jenen glichen, wie sie für Erwachsene gemeldet wurden.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Glucophage aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf. Wenn Glucophage zur Behandlung von Kindern eingesetzt wird, sollten Eltern und Betreuer die Anwendung dieses Arzneimittels überwachen.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Sie dürfen Glucophage nach dem auf dem Umkarton, der Flasche oder der Blisterpackung nach „Verwendbar bis/ Verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

Das Arzneimittel darf nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Diese Maßnahme hilft die Umwelt zu schützen.

64293 Darmstadt
Deutschland
oder
Merck S.L.
Poligono Merck
Mollet Del Vallès 08100 Barcelona
Spanien
oder
(nur für Griechenland)
Petsiavas S.A.
Agion Anargiron 21, Kaliftaki
Kato Kifisia Attiki 14564
Griechenland
oder
Famar Lyon
29 avenue Charles de Gaulle
69230 Saint-Genis Laval
Frankreich

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Glucophage enthält

- Der Wirkstoff ist Metforminhydrochlorid. Eine Filmtablette Glucophage 850 mg enthält 850 mg Metforminhydrochlorid entsprechend 662,9 mg Metformin.
- Die sonstigen Bestandteile sind Povidon K 30, Magnesiumstearat (Ph. Eur), Hypromellose.

Wie Glucophage aussieht und Inhalt der Packung

Glucophage 850 mg Filmtabletten sind weiß, rund und konvex.

Die Tabletten sind in Blisterpackungen zu je 30 und 120 Tabletten erhältlich.

Dieses Arzneimittel ist in den Mitgliedsstaaten des Europäischen Wirtschaftsraumes (EWR) unter den folgenden Bezeichnungen zugelassen:

Dianben: Spanien
Glucophage: Belgien, Bulgarien, Deutschland, Frankreich, Griechenland, Island, Irland, Italien, Luxemburg, Malta, Norwegen, Österreich, Polen, Rumänien, Schweden, Slowakei, Slowenien, Tschechische Republik, Vereinigtes Königreich, Zypern
Merckformin: Ungarn
Risidon: Portugal

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im November 2019.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Pharmazeutischer Unternehmer

Merck Serono GmbH
Alsfelder Straße 17
64289 Darmstadt
E-Mail: Medwiss.Service@merckgroup.com
Service-Nummer (6 Cent pro Gespräch aus dem Netz der Telekom, ggf. abweichende Preise aus dem Mobilfunknetz):
Telefon: (0180) 2227600
Telefax: (06151) 6285-816

Hersteller

Merck Santé s.a.s.
2 rue du Pressoir Vert
45400 Semoy
Frankreich
oder
Merck Healthcare KGaA
Frankfurter Str. 250