



# BULA PARA O PACIENTE

**LIZBI®**

Halex Istar Indústria Farmacêutica S.A.

Solução para Infusão

2 mg/mL

# Lizbi®

linezolida



## APRESENTAÇÃO

Solução para infusão 2 mg/mL - caixa contendo 10 bolsas trilaminadas de 300 mL.

## SISTEMA FECHADO - SOLUFLEX®

## VIA DE ADMINISTRAÇÃO: INTRAVENOSA

## USO ADULTO E PEDIÁTRICO

## COMPOSIÇÃO

Cada mL da solução contém:

linezolida ..... 2 mg (0,2%)

Excipientes: citrato de sódio di-hidratado, ácido cítrico, glicose, hidróxido de sódio, ácido clorídrico e água para injetáveis.

**Conteúdo Calórico:** ..... 154,7Kcal/L

## Conteúdo eletrolítico:

sódio ( $\text{Na}^+$ ) ..... 16,7mEq/L

citrato ( $\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7^{3-}$ ) ..... 30,0mEq/L

**Osmolaridade Téorica:** ..... 298,49mOsm/L

## INFORMAÇÕES AO PACIENTE

### 1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

Lizbi® é indicado para o tratamento de infecções, quando se sabe ou se presume que a infecção seja causada por bactérias suscetíveis (sensíveis) ao Lizbi®. Nessas infecções estão incluídas pneumonias (hospitalares ou adquiridas na comunidade), infecções de pele e de tecidos moles (incluindo pé diabético, não associado à osteomielite – infecção do osso) e infecções enterocócicas (causadas por um tipo de bactéria).

### 2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

Lizbi® pertence a uma nova classe de antibióticos. Lizbi® atua inibindo e interrompendo o processo de multiplicação de alguns tipos de bactérias.

### 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Lizbi® é contraindicado a pacientes que apresentam hipersensibilidade (alergia) a linezolida ou a qualquer componente da fórmula. Lizbi® também é contraindicado a pacientes que estejam usando qualquer medicamento que seja um inibidor da enzima monoaminoxidase (proteína que aumenta a velocidade de uma determinada reação química) (ex.: fenelzina, isocarboxazida) ou até duas semanas de uso de qualquer um destes medicamentos. Lizbi® é contraindicado a pacientes que apresentam: hipertensão (pressão alta) não controlada, feocromocitoma (tumor, normalmente benigno, que causa aumento da pressão), tireotoxicose (conjunto de sintomas como nervosismo, perda de peso, suor excessivo, entre outros, que ocorrem pelo excesso de hormônios da tireoide),

síndrome carcinoide (conjunto de sintomas causados por um tipo específico de câncer) e/ou pacientes utilizando algum dos seguintes tipos de medicamentos: agentes simpatomiméticos de ação direta ou indireta (ex.: pseudoefedrina, fenilpropanolamina), agentes vasoconstritores (ex.: epinefrina, norepinefrina), agentes dopamínérgecos (ex.: dopamina, dobutamina), inibidores de recaptação de serotonina, antidepressivos tricíclicos, agonistas do receptor de serotonina 5-HT1 (triptanos), meperidina ou buspirona.

**O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.**

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

#### **4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?**

Leia também a resposta da Questão 8.

**Gerais:** Não foram estabelecidas a segurança e a eficácia de linezolida quando administrado por períodos

superiores a 28 dias. Lizbi® não tem atividade clínica contra patógenos Gram-negativos e não é indicado para o tratamento de infecções Gram-negativas. É exigida terapia Gram-negativa específica caso se confirme ou se suspeite de um patógeno Gram-negativo concomitante. Relatou-se a ocorrência de colite pseudomembranosa, de grau leve a risco de morte, com o uso de quase todos os agentes antibacterianos, incluindo linezolida.

**Mielossupressão** (supressão da formação de células que formam o sangue pela medula óssea): Mielossupressão reversível (anemia, trombocitopenia, leucopenia e pancitopenia) foi relatada em alguns pacientes recebendo linezolida, que pode ser dependente da duração da terapia com linezolida. A trombocitopenia (diminuição do número de plaquetas no sangue) pode ocorrer mais frequentemente em pacientes com insuficiência renal (diminuição da função dos rins) grave, em diálise ou não e em pacientes com insuficiência hepática (incapacidade do fígado de funcionar adequadamente) moderada a grave. Deve-se considerar o monitoramento com hemograma completo de pacientes que tenham risco aumentado de sangramento, com história de mielossupressão preeexistente, que tenham insuficiência renal grave ou insuficiência hepática moderada a grave, que receberem, concomitantemente, medicações que possam diminuir os níveis de hemoglobina, a contagem ou a função das plaquetas ou que receberem Lizbi® por mais de 2 semanas.

**Neuropatia periférica e óptica:** Caso surjam sintomas de insuficiência visual, como alterações na acuidade visual (visão embaçada, perda de foco), visão de cores, visão embaçada ou defeito no campo visual, é recomendada uma avaliação oftalmica imediata. A função visual deve ser monitorada em todos os pacientes recebendo Lizbi® por períodos prolongados (3 meses ou mais) e em todos os pacientes que relatarem novos sintomas visuais.

**Hiponatremia** (redução da concentração de sódio no sangue) **e/ou síndrome da secreção inapropriada do hormônio antidiurético (SIADH)** - Foram observados em alguns pacientes tratados com linezolida. Recomenda-se que os níveis de sódio no sangue sejam monitorados regularmente em idosos, em pacientes tomando diuréticos e em outros pacientes com risco de hiponatremia.

**Síndrome serotoninérgica:** Relatos espontâneos muito raros de Síndrome serotoninérgica (pressão alta, rigidez muscular, tremores, aumento da temperatura, aumento dos batimentos cardíacos), incluindo casos fatais, foram observados com a

coadministração de linezolida e agentes serotoninérgicos, e opioides (vide item 3. Quando não devo usar este medicamento?).

Foi relatada rabdomiólise com o uso de Lizbi®. Se forem observados sinais ou sintomas de rabdomiólise, a linezolida deve ser descontinuada e a terapia apropriada iniciada.

**Infecções da corrente sanguínea relacionadas ao cateter, incluindo pacientes com infecções relacionadas ao acesso vascular:** Lizbi® não é aprovado e não deve ser usado para o tratamento de pacientes com infecções da corrente sanguínea relacionadas ao cateter ou infecções relacionadas ao acesso vascular.

**Diarreia associada a *Clostridium difficile*:** Foi relatada diarreia associada a *Clostridium difficile* com a maioria dos agentes antibacterianos, incluindo linezolida, que pode variar de diarreia leve a colite fatal. Se há suspeita ou confirmação de diarreia associada a *C. difficile*, pode ser necessário interromper o uso de antibiótico em curso não dirigido contra *C. difficile*. A administração adequada de eletrólitos e fluidos, suplementação de proteína, tratamento antibiótico do *C. difficile* e avaliação cirúrgica devem ser instituídos como clinicamente indicado.

**Acidose láctica:** Acidose láctica foi relatada com o uso de linezolida. Pacientes que apresentaram náusea ou vômito recorrente, acidose não explicada ou baixo nível de bicarbonato durante o tratamento com linezolida devem receber atenção médica imediata.

**Convulsões:** Houve raros relatos de convulsões em pacientes tratados com linezolida. Na maioria dos casos, já havia um histórico ou fatores de risco de convulsões.

**Hipoglicemia** (diminuição do açúcar no sangue): Foram relatados casos pós-comercialização de hipoglicemia sintomática em pacientes com diabetes *mellitus* recebendo insulina ou agentes hipoglicemiantes orais quando tratados com linezolida, um inibidor da MAO não seletivo, reversível. Alguns inibidores da MAO foram associados com episódios hipoglicêmicos em pacientes diabéticos que receberam insulina ou agentes hipoglicêmicos. Embora uma relação causal entre linezolida e a hipoglicemia não tenha sido estabelecida, os pacientes diabéticos devem ser alertados do potencial de reações hipoglicêmicas quando tratados com Lizbi®. Se ocorrer hipoglicemia, pode ser necessária uma diminuição da dose de insulina ou do agente hipoglicêmico oral, ou a descontinuação do agente hipoglicemiante oral, insulina ou Lizbi®.

**Desenvolvimento de resistência bacteriana:** Na ausência de infecção bacteriana comprovada, fortemente suspeita ou de indicação profilática, é improvável que a prescrição de Lizbi® possa oferecer benefício aos pacientes; no entanto, nestes casos citados, o uso de Lizbi® pode aumentar o risco de desenvolvimento de resistência bacteriana.

**Uso Durante a Gravidez e Lactação:** Não há estudos adequados e bem controlados em gestantes. Portanto, Lizbi® deve ser usado durante a gravidez somente se o benefício potencial justificar o risco potencial para o feto. Não se sabe se Lizbi® é excretado no leite humano. Portanto, deve-se ter cautela quando Lizbi® é administrado a mulheres lactantes.

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

**Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas:** O efeito de Lizbi® sobre a habilidade de dirigir ou operar máquinas não foi sistematicamente avaliado.

**Interações medicamentosas:** Alguns pacientes recebendo Lizbi® podem apresentar aumento leve e reversível da pressão sanguínea induzida pelas medicações pseudoefedrina ou fenilpropanolamina. As doses iniciais de fármacos adrenérgicos, como

a dopamina ou agonistas da dopamina, devem ser reduzidas e ajustadas pelo seu médico para se alcançar a resposta desejada.

**Antibióticos** - não foram observadas interações nos estudos de farmacocinética com o aztreonam ou a gentamicina. O mecanismo da interação entre rifampicina e Lizbi® e seu significado clínico são desconhecidos. Sempre avise ao seu médico todas as medicações que você toma quando ele for prescrever uma medicação nova. O médico precisa avaliar se as medicações reagem entre si alterando a sua ação, ou da outra; isso se chama interação medicamentosa.

**É importante utilizar este medicamento durante todo o tempo prescrito pelo profissional de saúde habilitado, mesmo que os sinais e sintomas da infecção tenham desaparecido, pois isso não significa a cura. A interrupção do tratamento pode contribuir para o aparecimento de infecções mais graves.**

**Atenção:** Este medicamento contém Açúcar, portanto, deve ser usado com cautela em portadores de Diabetes.

**Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.**

**Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.**

**Atenção:** contém 45,5 mg/mL de glicose.

**Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.**

## **5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?**

Lizbi® solução para infusão deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C) protegido da luz e umidade. Por ser uma medicação de uso hospitalar, de clínicas ou instituições estas condições devem ser asseguradas pelos mesmos.

A bolsa deve estar protegida da luz dentro da embalagem do envelope até o momento do uso.

Nessas condições a solução é estável de acordo com o prazo de validade descrito na embalagem externa, antes da abertura da bolsa. Usar imediatamente após a abertura. Se não for usada imediatamente, nas condições de armazenamento recomendadas, não se garantem a eficácia e principalmente a segurança de uso de Lizbi® solução para infusão. O medicamento é de uso único e qualquer solução não utilizada deve ser devidamente descartada.

**Características do produto:** Lizbi® é uma solução límpida, incolor a amarela.

**Número de lote e datas de fabricação e validade:** vide embalagem.

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

#### **6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?**

Lizbi® solução para infusão pode ser utilizado tanto como tratamento inicial quanto para a substituição ou continuidade de outros tratamentos em infecções bacterianas. Os pacientes que iniciam o tratamento com a formulação parenteral podem passar a receber a formulação oral, quando clinicamente indicado.

##### **Duração e dosagens recomendadas**

<b>Infecções *</b>	<b>Dosagens e Vias de Administração</b>		<b>Duração recomendada de tratamento</b>
	<b>Pacientes pediátricos† (do nascimento até 11 anos de idade)</b>	<b>Adultos e Adolescentes (com 12 anos de idade ou acima)</b>	
Infecções complicadas de pele e tecidos moles			
Pneumonia adquirida na comunidade, incluindo bactеремia concomitante	10 mg/kg IV a cada 8 horas	600 mg IV a cada 12 horas	10-14 dias consecutivos
Pneumonia hospitalar			
Infecções enterocócicas resistentes a vancomicina, incluindo bactеремia concomitante	10 mg/kg IV a cada 8 horas	600 mg IV a cada 12 horas	14-28 dias consecutivos
Infecções não complicadas de pele e tecidos moles	< 5 anos: 10 mg/kg IV‡ a cada 8 horas 5-11 anos: 10 mg/kg IV a cada 12 horas	600 mg IV a cada 12 horas	10-14 dias consecutivos

\* de acordo com os patógenos designados.

† neonatos < 7 dias: a maioria dos neonatos pré-termo < 7 dias de idade (idade gestacional < 34 semanas) apresentam valores menores de depuração sistêmica de linezolid e valores maiores de AUC que muitos neonatos a termo e lactentes com idades superiores. O tratamento para estes neonatos deve ser iniciado com uma dose de 10mg/kg a cada 12 horas. Deve-se considerar o uso de uma dose de 10 mg/kg a cada 8 horas em neonatos com uma resposta clínica inadequada. Todos os pacientes neonatos devem receber 10 mg/kg a cada 8 horas a partir dos 7 dias de vida.

**Pacientes Idosos:** não é necessário ajuste de dose.

**Pacientes com Insuficiência Renal Leve a Moderada:** não é necessário ajuste posológico.

**Pacientes com Insuficiência Renal Grave:** não é necessário ajuste de dose. Porém, Lizbi® deve ser administrado com cautela nestes pacientes e somente quando os benefícios esperados superarem os riscos

teóricos. Lizbi® deve ser utilizado com especial cuidado em pacientes com insuficiência renal grave, submetidos à diálise e somente quando os benefícios previstos superarem o risco teórico. Não há dados sobre a experiência de linezolida administrada a pacientes submetidos a diálise peritoneal ambulatorial continua ou tratamentos alternativos para falência renal (outros que a hemodiálise).

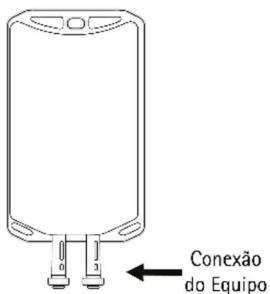
**Pacientes com Insuficiência Hepática:** não é necessário ajuste de dose. No entanto, recomenda-se que Lizbi® seja administrado em tais pacientes somente quando o benefício previsto supere o risco teórico.

**Instruções para uso e manuseio:** remova a embalagem do envelope quando estiver pronto para ser usado. Verifique se existe vazamento apertando a bolsa firmemente. Se houver qualquer vazamento, não utilize a bolsa, pois a esterilidade pode ter sido afetada. Toda solução não utilizada deve ser desprezada. Administre a solução para infusão intravenosa em um período de 30 a 120 minutos. **Não utilize as bolsas de infusão intravenosa em conexões seriadas.** Não introduza aditivos na solução. Se a infusão de Lizbi® for realizada concomitantemente à administração de outro fármaco, cada fármaco deve ser administrado separadamente, de acordo com as doses recomendadas e a via de administração para cada produto. Do mesmo modo, se for necessário usar o mesmo cateter intravenoso para a infusão sequencial de várias drogas, o cateter deve ser lavado antes e depois da administração de Lizbi®, com pequeno volume de uma solução de infusão compatível. A solução para infusão é compatível com as seguintes soluções: dextrose a 5%, cloreto de sódio a 0,9%, Ringer-lactato para injeção (Solução de Hartmann para injeção).

**A solução para infusão é fisicamente incompatível com os seguintes compostos quando em sistema Y: anfotericina B, cloridrato de clorpromazina, diazepam, isetonato de pentamidina, lactobionato de eritromicina, fenitoína sódica e sulfametoxazol(trimetoprima) e quimicamente incompatível com a ceftriaxona sódica.**

**Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento de seu médico.**

Soluflex (Trilaminado)



## **7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?**

Como Lizbi® é um medicamento de uso em serviços relacionados à assistência à saúde, o plano de tratamento é definido pelo médico que acompanha o caso. Se você não receber

uma dose deste medicamento, o médico pode redefinir a programação do tratamento. O esquecimento da dose pode comprometer a eficácia do tratamento.

**Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou cirurgião-dentista.**

## **8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?**

**Reação comum** (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): monilíase (infecção da boca por fungos – “sapinho”), trombocitopenia (diminuição das células de coagulação do sangue: plaquetas), anemia (diminuição do número de hemoglobina), cefaleia (dor de cabeça), vômito, diarreia, náusea, dor abdominal (na barriga) incluindo cólicas abdominais, rash (vermelhidão da pele), testes de função do fígado anormais.

**Reação incomum** (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento): pancitopenia (diminuição de todas as células do sangue), leucopenia (redução de células de defesa no sangue), convulsões, neuropatia periférica (disfunção dos neurônios que pode levar a perda sensorial, atrofia e fraqueza muscular, e decréscimos nos reflexos profundos), alteração do paladar, neuropatia (doença que afeta um ou vários nervos) óptica (dos olhos), cólicas abdominais, distensão abdominal, descoloração da língua, distúrbios da pele bolhosa, reações adversas cutâneas (da pele) graves, angioedema (inchaço das partes mais profundas da pele ou da mucosa, geralmente de origem alérgica), testes hematológicos (do sangue) anormais.

**Reação rara** (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento): anemia sideroblástica, anafilaxia (reação alérgica grave), acidose lática (acúmulo de ácido láctico no corpo), descoloração superficial dos dentes, necrólise epidérmica tóxica (reação de pele grave), síndrome de Stevens-Johnson (reação alérgica grave com bolhas na pele e mucosas), vasculite (inflamação da parede dos vasos sanguíneos) de hipersensibilidade e rabdomiólise (degradação do tecido muscular que libera uma proteína prejudicial no sangue, a mioglobina, que pode afetar os rins).

**Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também à empresa através do seu serviço de atendimento.**

## **9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?**

Lizbi® infusão intravenosa deve ser sempre utilizada perante a supervisão de um médico e dentro de hospitais, clínicas ou instituições de saúde. A posologia, frequência da utilização e possíveis doses diferentes das preconizadas nesta bula serão avaliadas pelos médicos responsáveis. Não foram relatados casos de superdose. Entretanto, as seguintes informações podem ser úteis: recomenda-se tratamento de suporte, juntamente com a manutenção da filtração glomerular (função do rim). Aproximadamente 30% de uma dose de Lizbi® é removido pela hemodiálise.

**Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

## **DIZERES LEGAIS**



**Registro:** 1.0311.0182

**Registrado e produzido por:** Halex Istar Indústria Farmacêutica S.A.  
BR 153, Km 3, Conjunto Palmares, Goiânia-GO  
CNPJ: 01.571.702/0001-98  
Indústria Brasileira

**SAC: 0800 646 6500**

**USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE  
VENDA SOB PRESCRIÇÃO**



**HALEXISTAR**

**“Esta bulha foi aprovada pela Anvisa em 27/03/2025”.**

### HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO DA BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição / notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
---	---	10450 - SIMILAR Notificação de Alteração de Texto de Bula- RDC 60/12	---	---	10450 - SIMILAR Notificação de Alteração de Texto de Bula- RDC 60/12	---	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Adequação à RDC 768/2022.</li> <li>- COMPOSIÇÃO</li> <li>- Item 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?</li> <li>- Item 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?</li> <li>- Item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES</li> <li>- DIZERES LEGAIS</li> </ul>	VP/VPS	2 MG/ML SOL INFUS IV CX 10 ENVOL BOLS PLAS PES/PE/PP TRANS SIST FECH X 300 ML
09/10/2024	1388898/24-1	10450 - SIMILAR Notificação de Alteração de Texto de Bula- RDC 60/12	06/03/2024	0273124/24-0	11093 - RDC 73/2016 - SIMILAR - Inclusão de nova apresentação	20/05/2024	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Alteração da apresentação comercializada.</li> </ul>	VP/VPS	2 MG/ML SOL INFUS IV CX 10 ENVOL BOLS PLAS PES/PE/PP TRANS SIST FECH X 300 ML
09/10/2023	1075861/23-3	10450 - SIMILAR Notificação de Alteração de Texto de Bula- RDC 60/12	09/10/2023	1075861/23-3	10450 - SIMILAR Notificação de Alteração de Texto de Bula- RDC 60/12	09/10/2023	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Adequação ao medicamento referência.</li> </ul>	VP/VPS	2 MG/ML SOL INFUS IV CT BOLS PLAS PP TRAS SIST FECH x 300 ML

21/06/2023	0632029/23-4	10450 - SIMILAR Notificação de Alteração de Texto de Bula- RDC 60/12	21/06/2023	0632029/23-4	10450 - SIMILAR Notificação de Alteração de Texto de Bula- RDC 60/12	21/06/2023	- Adequação ao medicamento referência.	VP/VPS	2 MG/ML SOL INFUS IV CT BOLS PLAS PP TRAS SIST FECH x 300 ML
27/05/2022	4217432/22-4	10450 - SIMILAR Notificação de Alteração de Texto de Bula- RDC 60/12	27/05/2022	4217432/22-4	10450 - SIMILAR Notificação de Alteração de Texto de Bula- RDC 60/12	27/05/2022	- Adequação ao medicamento referência. - Adequação da frase de empilhamento das caixas no item “7. <b>CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO O DO MEDICAMENTO”</b> (VPS)	VP/VPS	2 MG/ML SOL INFUS IV CT BOLS PLAS PP TRAS SIST FECH x 300 ML
01/10/2021	3879988/21-8	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	01/10/2021	3879988/21-8	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	01/10/2021	Submissão Inicial de Texto de Bula	VP/VPS	2 MG/ML SOL INFUS IV CT BOLS PLAS PP TRAS SIST FECH x 300 ML