

## MẪU NHÃN

### 1. Nhãn trực tiếp trên đơn vị đóng gói nhỏ nhất.

#### a). Nhãn vỉ 10 viên nén bao phim



#### b). Nhãn chai 100 viên nén bao phim



TP. Cao Lãnh, ngày 15 tháng 09 năm 2015

TUO TÔNG GIÁM ĐỐC

GD. Nghiên cứu & Phát triển



Trần Thanh Phong

## 2. Nhãn trung gian:

a). Nhãn hộp 10 vỉ x 10 viên nén bao phim.

|                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                       |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>Số lô SX/LC:<br/>Ngày/Sinh:<br/>Hộp/CP:</p> <p>Tư vấn khách hàng<br/>067.3851950</p> | <p><b>R<sub>x</sub></b> PRESCRIPTION ONLY</p> <h1>Ciprofloxacin</h1> <p>500 mg</p>  <p>DOMESCO<br/>GMP-WHO</p> <p>10 blisters x 10 film-coated tablets</p> <p><b>COMPOSITION:</b> Each film-coated tablet contains:<br/>- Ciprofloxacin (as Ciprofloxacin hydrochloride) ..... 500 mg<br/>- Excipients ..... s.q.f.</p> <p><b>INDICATIONS, DOSAGE AND ADMINISTRATION, CONTRAINDICATIONS, INTERACTIONS, SIDE EFFECTS AND OTHER INFORMATION:</b> Read the package insert.</p> <p><b>STORAGE:</b> Store in a dry place, below 30 °C, protect from light.</p> <p>REGISTRATION NUMBER: .....<br/>MANUFACTURER'S SPECIFICATION</p> <p><b>KEEP OUT OF REACH OF CHILDREN</b><br/><b>READ CAREFULLY THE PACKAGE INSERT BEFORE USE</b></p> <p>DOMESCO MEDICAL IMPORT EXPORT JOINT-STOCK CORP.<br/>66, National road 30, My Phu Ward, Cao Lanh City, Dong Thap Province<br/>(Achieved ISO 9001: 2008 &amp; ISO/IEC 17025: 2005 certifications)</p> |    |
|                                                                                                                                                                             | <p><b>R<sub>x</sub></b> THUỐC BÁN THEO ĐƠN</p> <h1>Ciprofloxacin</h1> <p>500 mg</p>  <p>DOMESCO<br/>GMP-WHO</p> <p>10 vỉ x 10 viên nén bao phim</p> <p><b>THÀNH PHẦN:</b> Mỗi viên nén bao phim chứa:<br/>- Ciprofloxacin (dưới dạng Ciprofloxacin hydroclorid) ..... 500 mg<br/>- Tá dược ..... vừa đủ</p> <p><b>CHỈ ĐỊNH, LIỀU LƯỢNG &amp; CÁCH DÙNG, CHỐNG CHỈ ĐỊNH, TƯƠNG TÁC THUỐC, TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN VÀ CÁC THÔNG TIN KHÁC:</b> Xem trong tờ hướng dẫn sử dụng kèm theo.</p> <p><b>BẢO QUẢN:</b> Nơi khô, nhiệt độ dưới 30 °C, tránh ánh sáng.</p> <p>SĐK: .....<br/>TIÊU CHUẨN ÁP DỤNG: TCCS</p> <p><b>ĐỂ XA TẮM TAY TRẺ EM</b><br/><b>ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG</b></p> <p>CÔNG TY CỔ PHẦN XUẤT NHẬP KHẨU Y TẾ DOMESCO<br/>66, Quốc lộ 30, P. Mỹ Phú, TP. Cao Lãnh, Đồng Tháp<br/>(Đạt chứng nhận ISO 9001: 2008 &amp; ISO/IEC 17025: 2005)</p>                                                          |  |

TP. Cao Lãnh, ngày 15 tháng 09 năm 2015

TUO. TỔNG GIÁM ĐỐC

GD. Nghiên cứu & Phát triển



Trần Thanh Phong

## TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Rx

Thuốc bán theo đơn

### CIPROFLOXACIN 500 mg

**THÀNH PHẦN:** Mỗi viên nén bao phim chứa

- Ciprofloxacin (dưới dạng Ciprofloxacin hydroclorid).....500 mg
- Tá dược: Microcrystallin cellulose PH101, Povidon K90, Magnesi stearat, Natri starch glycolat, Colloidal silicon dioxit A200, Hydroxypropyl methylcellulose 15cP, Hydroxypropyl methylcellulose 6cP, Polyethylen glycol 6000, Talc, Titan dioxit, Màu Sunset yellow lake, Màu Tartrazin lake.

**DẠNG BÀO CHẾ:** Viên nén bao phim, dùng uống.

**QUY CÁCH ĐÓNG GÓI:**

Hộp 10 vỉ x 10 viên.

Chai 100 viên.

**CHỈ ĐỊNH:**

Ciprofloxacin được chỉ định cho các nhiễm khuẩn nặng mà các thuốc kháng sinh thông thường không tác dụng để tránh phát triển các vi khuẩn kháng ciprofloxacin:

- Viêm đường tiết niệu trên và dưới
- Viêm tuyến tiền liệt
- Viêm xương - tủy
- Viêm ruột vi khuẩn nặng
- Nhiễm khuẩn nặng mắc trong bệnh viện (nhiễm khuẩn huyết, người bị suy giảm miễn dịch).
- Dự phòng bệnh não mô cầu và nhiễm khuẩn ở người suy giảm miễn dịch.

**LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG:**

\* Cách dùng: Dùng uống

- Nên uống thuốc 2 giờ sau bữa ăn. Uống nhiều nước và không uống thuốc chống toan dạ dày trong vòng 2 giờ sau khi uống thuốc.

- Với đa số nhiễm khuẩn, việc điều trị cần tiếp tục ít nhất 48 giờ sau khi người bệnh không còn triệu chứng. Thời gian điều trị thường là 1 - 2 tuần, nhưng với các nhiễm khuẩn nặng hoặc có biến chứng, có thể phải điều trị dài ngày hơn.

- Điều trị ciprofloxacin có thể cần phải tiếp tục trong 4 - 6 tuần hoặc lâu hơn trong các nhiễm khuẩn xương và khớp. Tiêu chảy nhiễm khuẩn thường điều trị trong 3 - 7 ngày hoặc có thể ngắn hơn.

\* Liều dùng:

- **Không sử dụng cho trẻ em dưới 18 tuổi.**

- Liều dùng cho người lớn:

| Chỉ định dùng                                                                                          | Liều lượng                                                                                     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Viêm đường tiết niệu có biến chứng hoặc viêm bể thận</b>                                            | <b>500 - 750 mg, 2 lần/ngày, cách nhau 12 giờ, trong 10 - 21 ngày, liều tối đa 1,5 g/ngày.</b> |
| Lậu không có biến chứng                                                                                | Liều duy nhất 500 mg/ngày                                                                      |
| Viêm tuyến tiền liệt mạn tính                                                                          | 500 mg x 2 lần/ngày                                                                            |
| Nhiễm khuẩn ở da, mô mềm, xương                                                                        | 500 - 700 mg x 2 lần/ngày                                                                      |
| Viêm ruột nhiễm khuẩn nặng:<br>Liều điều trị:<br>Liều dự phòng:                                        | 500 mg x 2 lần/ngày<br>500 mg/ngày                                                             |
| Phòng các bệnh do não mô cầu                                                                           | Liều duy nhất 500 mg/ngày                                                                      |
| Phòng nhiễm khuẩn Gram âm ở người bệnh bị suy giảm miễn dịch                                           | 250 - 500 mg x 2 lần/ngày                                                                      |
| Nhiễm khuẩn bệnh viện nặng, nhiễm khuẩn huyết, điều trị nhiễm khuẩn ở người bị bệnh suy giảm miễn dịch | 500 - 750 mg x 2 lần/ngày                                                                      |

Cần phải giảm liều ở người suy giảm chức năng thận hay chức năng gan. Trong trường hợp người bị suy chức năng thận, nếu dùng liều thấp thì không cần chỉnh liều, nếu dùng liều cao thì phải điều chỉnh liều dựa vào độ thanh thải creatinin hoặc nồng độ creatinin trong huyết thanh.

| Độ thanh thải creatinin (ml/phút/1,73 m <sup>2</sup> )  | Liều điều chỉnh                                             |
|---------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| 31 – 60 (creatinin huyết thanh: 120 – 170 micromol/lít) | Liều ≥ 750 mg x 2 lần/ngày nên giảm còn 500 mg x 2 lần/ngày |
| ≤ 30 (creatinin huyết thanh: > 175 micromol/lít)        | Liều ≥ 500 mg x 2 lần/ngày nên giảm còn 500 mg/ngày         |

#### CHỐNG CHỈ ĐỊNH:

- Quá mẫn với ciprofloxacin và các thuốc liên quan như acid nalidixic và các quinolon khác.
- **Trẻ em dưới 18 tuổi.**
- Phụ nữ mang thai và thời kỳ cho con bú, trừ khi bắt buộc phải dùng.

#### THẬN TRỌNG KHI SỬ DỤNG:

- Cần thận trọng khi dùng ciprofloxacin đối với người có tiền sử động kinh hay rối loạn hệ thần kinh trung ương, người bị suy chức năng gan hay chức năng thận, người thiếu glucose 6 phosphate dehydrogenase, người bị bệnh nhược cơ.
- Dùng ciprofloxacin dài ngày có thể làm các vi khuẩn không nhạy cảm với thuốc phát triển quá mức. Nhất thiết phải theo dõi người bệnh và làm kháng sinh đồ thường xuyên để có biện pháp điều trị thích hợp theo kháng sinh đồ.
- Ciprofloxacin có thể làm cho các xét nghiệm vi khuẩn *Mycobacterium tuberculosis* bị âm tính.
- Ciprofloxacin có thể gây hoa mắt chóng mặt, đầu óc quay cuồng, ảnh hưởng đến việc điều khiển xe hay vận hành máy móc.
- Hạn chế dùng ciprofloxacin cho trẻ nhỏ và trẻ đang lớn (trên thực nghiệm, thuốc có gây thoái hóa sụn ở các khớp chịu trọng lực).

#### PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ:

- Phụ nữ có thai: Chỉ nên dùng ciprofloxacin cho người mang thai trong những trường hợp nhiễm khuẩn nặng mà không có kháng sinh khác thay thế, buộc phải dùng tới fluoroquinolon.
- Phụ nữ cho con bú: Không dùng ciprofloxacin cho người cho con bú, vì ciprofloxacin tích lại ở trong sữa và có thể đạt đến nồng độ có thể gây tác hại cho trẻ. Nếu mẹ buộc phải dùng ciprofloxacin thì phải ngừng cho con bú.

#### ẢNH HƯỞNG LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC:

Ciprofloxacin có thể gây hoa mắt chóng mặt, đầu óc quay cuồng. Vì vậy, cần thận trọng dùng cho bệnh nhân điều khiển xe hay vận hành máy móc.

#### TƯƠNG TÁC VỚI CÁC THUỐC KHÁC VÀ CÁC DẠNG TƯƠNG TÁC KHÁC:

- Dùng đồng thời các thuốc chống viêm không steroid (ibuprofen, indomethacin...) sẽ làm tăng tác dụng phụ của ciprofloxacin.
- Dùng đồng thời thuốc chống toan có nhôm và magesi sẽ làm giảm nồng độ trong huyết thanh và giảm khả dụng sinh học của ciprofloxacin, cần uống thuốc xa nhau (nên uống thuốc chống toan 2 - 4 giờ trước khi uống ciprofloxacin)
- Độ hấp thu ciprofloxacin có thể bị giảm đi một nửa nếu dùng đồng thời một số thuốc gây độc tế bào (cyclophosphamid, vincristin, doxorubicin, cytosin arabinosid, mitozantron).
- Nếu dùng đồng thời didanosin, thì nồng độ ciprofloxacin bị giảm đi đáng kể. Nên uống ciprofloxacin trước khi dùng didanosin 2 giờ hoặc sau khi dùng didanosin 6 giờ.
- Các chế phẩm có sắt (fumarat, gluconat, sulfat) làm giảm đáng kể sự hấp thu ciprofloxacin ở ruột. Các chế phẩm có kẽm ảnh hưởng ít hơn. Tránh dùng đồng thời ciprofloxacin với các chế phẩm có sắt hoặc kẽm hay uống các thuốc này càng xa nhau càng tốt.
- Uống đồng thời sucralfat sẽ làm giảm hấp thu ciprofloxacin một cách đáng kể. Nên cho uống kháng sinh 2 - 6 giờ trước khi uống sucralfat.
- Uống ciprofloxacin đồng thời với theophylin có thể làm tăng nồng độ theophylin trong huyết thanh, gây ra các tác dụng phụ của theophylin. Cần kiểm tra nồng độ theophylin trong máu, và có thể giảm liều theophylin nếu buộc phải dùng 2 loại thuốc.
- Ciprofloxacin và ciclosporin dùng đồng thời có thể gây tăng nhất thời creatinin huyết thanh. Nên kiểm tra creatinin huyết mỗi tuần 2 lần.
- Probenecid làm giảm mức lọc cầu thận và giảm bài tiết ở ống thận, do đó làm giảm đào thải thuốc qua nước tiểu.
- Warfarin phối hợp với ciprofloxacin có thể gây hạ prothrombin. Cần kiểm tra thường xuyên prothrombin huyết và điều chỉnh liều thuốc chống đông máu.

00460  
CÔNG T  
CỔ PH  
IẬT NHẬP  
Y TẾ  
DOM  
OLANH

### **TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN (ADR):**

Nói chung, ciprofloxacin dung nạp tốt. Tác dụng phụ của thuốc chủ yếu là lên dạ dày - ruột, thần kinh trung ương và da.

*Thường gặp, ADR > 1/100*

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, tiêu chảy, đau bụng.

Chuyển hóa: Tăng tạm thời nồng độ các transaminase.

*Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100*

Toàn thân: Nhức đầu, sốt do thuốc.

Máu: Tăng bạch cầu ưa eosin, giảm bạch cầu lympho, giảm bạch cầu đa nhân, thiếu máu, giảm tiểu cầu.

Tim - mạch: Nhịp tim nhanh.

Thần kinh trung ương: Kích động.

Tiêu hóa: Rối loạn tiêu hóa.

Da: Nổi ban, ngứa, viêm tĩnh mạch nông.

Chuyển hóa: Tăng tạm thời creatinin, bilirubin và phosphatase kiềm trong máu.

Cơ xương: Đau ở các khớp, sưng khớp.

*Hiếm gặp, ADR < 1/1000*

Toàn thân: Phản ứng phản vệ hoặc dạng phản vệ.

Máu: Thiếu máu tan máu, tăng bạch cầu, tăng tiểu cầu, thay đổi nồng độ prothrombin.

Thần kinh trung ương: Con co giật, lú lẫn, rối loạn tâm thần, hoang tưởng, mất ngủ, trầm cảm, loạn cảm ngoại vi, rối loạn thị giác kể cả ảo giác, rối loạn thính giác, ù tai, rối loạn vị giác và khứu giác, tăng áp lực nội sọ.

Tiêu hóa: Viêm đại tràng màng giả.

Da: Hội chứng da - niêm mạc, viêm mạch, hội chứng Lyell, ban đỏ da thành nốt, ban đỏ đa dạng tiết dịch.

Gan: Đã có báo cáo về một vài trường hợp bị hoại tử tế bào gan, viêm gan, vàng da ứ mật.

Cơ: Đau cơ, viêm gân (gân gót) và mô bao quanh. Có một vài trường hợp bị đứt gân, đặc biệt là ở người cao tuổi khi dùng phối hợp với corticosteroid.

Tiết niệu - sinh dục: Có tinh thể niệu khi nước tiểu kiềm tính, đái ra máu, suy thận cấp, viêm thận kẽ.

Khác: Nhạy cảm với ánh sáng khi phơi nắng, phù thanh quản hoặc phù phổi, khó thở, co thắt phế quản.

Thông báo cho bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.

### **Hướng dẫn cách xử trí ADR:**

Để tránh có tinh thể niệu, duy trì đủ lượng nước uống vào, tránh làm nước tiểu quá kiềm.

Nếu bị tiêu chảy nặng và kéo dài trong và sau khi điều trị, người bệnh có thể đã bị rối loạn nặng ở ruột (viêm đại tràng màng giả), cần ngừng ciprofloxacin và sử dụng thuốc chống *Clostridium difficile* (ví dụ metronidazol).

Nếu có bất kỳ dấu hiệu nào về tác dụng phụ cần ngừng dùng ciprofloxacin và người bệnh cần phải được điều trị tại một cơ sở y tế mặc dù các tác dụng phụ này thường nhẹ và sẽ hồi phục khi ngừng dùng ciprofloxacin.

### **QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ:**

Nếu đã uống phải một liều lớn, thì cần xem xét để áp dụng những biện pháp sau: Gây nôn, rửa dạ dày, lợi niệu. Cần theo dõi người bệnh cẩn thận và điều trị hỗ trợ ví dụ như truyền bù đủ dịch.

### **DƯỢC LỰC HỌC:**

Ciprofloxacin là thuốc kháng sinh bán tổng hợp, có phổ kháng khuẩn rộng, thuộc nhóm quinolon, còn được gọi là các chất ức chế AND gyrase. Do ức chế enzym AND gyrase, nên thuốc ngăn sự sao chép của chromosom khiến cho vi khuẩn không sinh sản được nhanh chóng. Ciprofloxacin có tác dụng tốt với các vi khuẩn kháng lại kháng sinh thuộc các nhóm khác (aminoglycosid, cephalosporin, tetracyclin, penicilin...).

#### **Phổ kháng khuẩn:**

Ciprofloxacin có phổ kháng khuẩn rộng, bao gồm phần lớn các mầm bệnh quan trọng. Phần lớn các vi khuẩn Gram âm, kể cả *Pseudomonas* và *Enterobacter* đều nhạy cảm với thuốc.

Các vi khuẩn gây bệnh đường ruột như *Salmonella*, *Shigella*, *Yersina* và *Vibrio cholerae* thường nhạy cảm cao. Tuy nhiên, với việc sử dụng ngày càng nhiều và lạm dụng thuốc, đã có báo cáo về tăng tỷ lệ kháng thuốc của *Salmonella*.



Các vi khuẩn gây bệnh đường hô hấp như *Haemophilus* và *Legionella* thường nhạy cảm, *Mycoplasma* và *Chlamydia* chỉ nhạy cảm vừa phải với thuốc. *Neisseria* thường rất nhạy cảm với thuốc.

Nói chung, các vi khuẩn Gram dương (các chủng *Enterococcus*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Listeria monocytogenes*...) kém nhạy cảm hơn. Ciprofloxacin không có tác dụng trên phần lớn các vi khuẩn kỵ khí.

Do cơ chế tác dụng đặc biệt của thuốc nên ciprofloxacin không có tác dụng chéo với các thuốc kháng sinh khác như aminoglycosid, cephalosporin, tetracyclin, penicilin...

#### **DƯỢC ĐỘNG HỌC:**

Ciprofloxacin hấp thu nhanh và dễ dàng ở ống tiêu hóa. Khi có thức ăn và các thuốc chống toan, hấp thu thuốc bị chậm lại nhưng không bị ảnh hưởng một cách đáng kể. Sau khi uống, nồng độ tối đa của ciprofloxacin trong máu xuất hiện sau 1 - 2 giờ với khả dụng sinh học tuyệt đối là 70 - 80 %. Với liều 250 mg (cho người bệnh nặng 70 kg), nồng độ tối đa trung bình trong huyết thanh là vào khoảng 1,2 mg/lít. Nồng độ tối đa trung bình trong huyết thanh ứng với các liều 500 mg, 750 mg, 1000 mg là 2,4 mg/lít, 4,3 mg/lít và 5,4 mg/lít.

Thời gian bán hủy trong huyết tương là khoảng 3,5 đến 4,5 giờ ở người bệnh có chức năng thận bình thường, thời gian này dài hơn ở người bệnh bị suy thận và ở người cao tuổi. Dược động học của thuốc không thay đổi đáng kể ở người bệnh mắc bệnh nhày nhớt.

Thể tích phân bố của ciprofloxacin rất lớn (2 - 3 lít/kg thể trọng) và do đó, lọc máu hay thẩm tách màng bụng chỉ rút đi được một lượng nhỏ thuốc. Thuốc được phân bố rộng khắp và có nồng độ cao ở những nơi bị nhiễm khuẩn (các dịch cơ thể, các mô), nói chung thuốc dễ ngấm vào mô. Nồng độ trong mô thường cao hơn nồng độ trong huyết thanh, đặc biệt là ở các nhu mô, cơ, mật và tuyến tiền liệt. Nồng độ trong dịch bạch huyết và dịch ngoại bào cũng gần bằng nồng độ trong huyết thanh. Nồng độ thuốc trong nước bọt, nước mũi, đờm, dịch ổ bụng, da, sụn và xương tuy có thấp hơn, nhưng vẫn ở mức độ thích hợp. Nếu màng não bình thường, thì nồng độ thuốc trong dịch não tủy chỉ bằng 10 % nồng độ trong huyết tương; nhưng khi màng não bị viêm, thì thuốc ngấm qua nhiều hơn. Ciprofloxacin đi qua nhau thai và bài tiết qua sữa mẹ. Trong mật cũng có nồng độ thuốc cao.

Khoảng 40 - 50 % liều uống đào thải dưới dạng không đổi qua nước tiểu nhờ lọc ở cầu thận và bài tiết ở ống thận. Hai giờ đầu tiên sau khi uống liều 250 mg, nồng độ ciprofloxacin trong nước tiểu có thể đạt tới trên 200 mg/lít và sau 8 - 12 giờ là 30 mg/lít. Các đường đào thải khác là chuyển hóa ở gan, bài xuất qua mật, và thải qua niêm mạc vào trong lòng ruột (đây là cơ chế đào thải bù trừ ở người bệnh bị suy thận nặng). Thuốc được đào thải hết trong vòng 24 giờ.

**BẢO QUẢN:** Nơi khô, nhiệt độ dưới 30 °C, tránh ánh sáng

**HẠN DÙNG:** 48 tháng kể từ ngày sản xuất.

**THUỐC NÀY CHỈ DÙNG THEO ĐƠN CỦA BÁC SĨ.**

**ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG**

**NEU CAN THEM THÔNG TIN XIN HỎI Ý KIẾN BÁC SĨ.**

**ĐỂ XA TÂM TAY TRẺ EM.**



DOMESCO

**NHÀ SẢN XUẤT VÀ PHÂN PHỐI**

**CÔNG TY CỔ PHẦN XUẤT NHẬP KHẨU Y TẾ DOMESCO**

Địa chỉ: Số 66, Quốc lộ 30, Phường Mỹ Phú, TP Cao Lãnh, Tỉnh Đồng Tháp

Điện thoại: 067. 3851950

TP. Cao Lãnh, ngày 15 tháng 09 năm 2015

**TUQ TỔNG GIÁM ĐỐC**

**GD. Nghiên cứu & Phát triển**



Trần Thanh Phong



**TUQ CỤC TRƯỞNG**  
**P. TRƯỞNG PHÒNG**

Nguyễn Thị Thu Thủy